



# Réorganisation cérébrale consécutive à la perte tardive d'une partie ou de la totalité du champ visuel et à la restitution sensorielle : approche comportementale et par IRM fonctionnelle

Norman Sabbah

## ► To cite this version:

Norman Sabbah. Réorganisation cérébrale consécutive à la perte tardive d'une partie ou de la totalité du champ visuel et à la restitution sensorielle : approche comportementale et par IRM fonctionnelle. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2015. Français. NNT : 2015PA066532 . tel-01318951

**HAL Id: tel-01318951**

**<https://theses.hal.science/tel-01318951>**

Submitted on 20 May 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Pierre et Marie Curie

Ecole doctorale ed3c cerveau comportement cognition

*Institut de la vision / UMR S968*

**Réorganisation cérébrale consécutive à la perte tardive  
d'une partie ou de la totalité du champ visuel  
et à la restitution sensorielle**

*Approche comportementale et par IRM fonctionnelle*

Par Norman Sabbah

Thèse de doctorat

Spécialité : neurosciences

Dirigée par le Pr. Avinoam B. Safran

Présentée et soutenue publiquement le 8.09.2015

Devant un jury composé des :

Pr. Laurent Cohen	Examineur
Pr. Maurice Ptito	Rapporteur
Pr. Olivier Collignon	Rapporteur
Dr. Christophe Habas	Examineur
Pr. Avinoam B. Safran	Directeur

## ***Remerciements***

Je souhaiterais tout d'abord remercier mon directeur, le Pr. Avinoam Safran sans qui je n'aurais pu réaliser cette thèse. Je le remercie notamment pour son enseignement, son mentorat, son soutien et ces encouragements constants tout au long du périple que représente la préparation de la thèse de doctorat.

Je tiens aussi à remercier tout particulièrement le Pr. José Alain Sahel pour la confiance qu'il m'a accordée dans la réalisation de cette thèse, et la possibilité qu'il m'a donnée de pouvoir travailler dans ce cadre exceptionnel qu'est l'institut de la vision.

Je voudrais aussi remercier le Dr. Christophe Habas, et le centre de neuroimagerie du Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts qui ont été d'une aide précieuse dans la conduite et le suivi des études en IRM.

Je remercie aussi le Pr. Amir Amedi et ses anciens étudiants, Sami Abboud, le Dr. Ella Striem-Amit et le Dr. Ilan Goldberg pour avoir assuré une partie de ma formation en IRMf, contribué à la mise en place de certains de nos protocoles et fait avancer nos différents projets.

Je saisis aussi cette occasion pour remercier le Dr Saddek Mohand-Saïd ainsi que l'ensemble de l'équipe du Centre d'Investigation Clinique (notamment Céline Devisme, Céline Chaumette, Alexandre Leseigneur) du Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts pour avoir réalisé une sélection extraordinaire des patients de nos études, en accord avec nos strictes exigences.

J'aimerais aussi remercier le Dr. Colas Authié, qui depuis son arrivée à l'institut, a toujours su se rendre disponible et proposer son aide aussi bien au plan scientifique que personnel.

Je voudrais aussi remercier le Dr. Nicolae Sanda, avec lequel nous avons eu une collaboration fructueuse dans le cadre de l'un des travaux présentés dans cette thèse.

Je remercie aussi mes collègues de Streetlab pour leur bonne humeur constante, leurs encouragements et leur aide tout au long de ce doctorat.

Je souhaite également remercier les Drs. Katia Marazova et Anne-Fleur Barfuss pour leur editing toujours précis de nos articles ainsi que Grégoire Cosendai, qui fut notre interlocuteur privilégié au sein de Second Sight Medical Products.

Par ailleurs, j'aimerais chaleureusement remercier les Pr. Laurent Cohen, Pr. Maurice Ptito et Pr. Olivier Collignon qui m'ont fait l'honneur d'accepter de faire partie du jury de cette thèse.

Enfin, j'aimerais remercier ma famille et mes amis proches qui n'ont jamais manqué de me soutenir dans les bons moments comme les moments les plus difficiles que j'ai vécus au cours de ces quatre dernières années.

### **Liste des principales abréviations utilisées dans ce manuscrit**

V1 centrale : Région du cortex visuel primaire sur laquelle se projette le champ visuel central.

V1 périphérique : Région du cortex visuel primaire sur laquelle se projette le champ visuel périphérique.

RP : Rétinopathie pigmentaire.

DMS : Dystrophie maculaire de Stargardt.

CF : Connectivité fonctionnelle.

RVO : Réflexe vestibulo-oculaire.

## ***Résumé***

Les processus de plasticité cérébrale consécutifs à un déficit visuel survenu tardivement sont encore peu connus. En comprendre les mécanismes est pourtant essentiel à l'optimisation de méthodes de rééducation des sujets atteints, au développement de dispositifs visant à substituer l'information normalement apportée par la modalité déficiente, par celle d'une autre modalité sensorielle, et à la conception de systèmes permettant de restaurer une certaine fonction visuelle.

Afin d'étudier ces processus, nous avons choisi d'une part, d'analyser la connectivité fonctionnelle du cerveau à l'état de repos par imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), et d'autre part de les explorer par une approche comportementale. Les sujets étudiés avaient soit sélectivement perdu (1) la périphérie du champ visuel, à la suite d'une rétinopathie pigmentaire au stade de « vision tunnelaire », ou (2) le centre du champ visuel, c'est-à-dire souffrant d'un scotome central des suites d'une dégénérescence maculaire de Stargardt soit (3) l'intégralité du champ visuel, au stade terminal d'une rétinopathie pigmentaire et (4) étaient éventuellement porteurs d'un système de prothèse rétinienne.

### **(A) Études de la connectivité fonctionnelle par IRMf de repos**

**Étude 1.** Chez des sujets tardivement atteints dans la périphérie ou dans la totalité du champ visuel, nous avons étudié la connectivité fonctionnelle de l'aire de Broca et des aires visuelles. Comparée à celle des sujets sains, la connectivité fonctionnelle de ces patients est accrue entre l'aire de Broca et, dans V1, les parties privées d'afférences visuelles. Ainsi, à la suite d'une privation visuelle totale ou sectorielle, un processus plastique entre les systèmes de la vision et du langage peut se produire chez l'adulte, au-delà donc de la période sensible du développement. Ces données apportent aussi une contribution au débat sur la possibilité d'une telle plasticité chez le sujet devenu tardivement aveugle. Elles permettent, par ailleurs, de définir les conditions qui accompagnent la plasticité des systèmes de la vision et du langage, c'est-à-dire d'une part le confinement de son développement au niveau des régions visuelles désafférentées et d'autre part la possibilité de son développement alors qu'une partie de la vision est encore fonctionnelle.

**Étude 2.** Chez des sujets présentant des atteintes du champ visuel périphérique ou central, nous avons analysé la connectivité fonctionnelle des parties de V1 où se projettent respectivement le champ visuel central (V1 centrale) et le champ visuel périphérique (V1 périphérique) avec les autres régions du cerveau. Comparée à celle des sujets sains, nous avons observé une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre (1) la région afférentée des sujets avec vision tunnelaire (V1 centrale) et des régions impliquées dans le traitement des scènes, de l'espace et de l'intégration multisensorielle, et (2)

la région afférentée des sujets avec scotome central (V1 périphérique) et des régions notamment impliquées dans la perception des visages. Quant aux régions désafférentées (V1 périphérique pour les sujets avec vision tunnelaire et V1 centrale pour les sujets avec scotome central), nous leur avons trouvé une connectivité fonctionnelle accrue avec des régions impliquées dans des fonctions supérieures et des mécanismes *top-down*. Il apparaît que les régions encore afférentées de V1 renforcent leurs connexions avec des régions cérébrales dont les fonctions sont altérées par la désafférentation de l'autre partie de V1, alors que les régions visuelles désafférentées modulent des mécanismes de haut-niveau, préexistants, dans la probable intention de soutenir la vision résiduelle de ces sujets. Ces données apportent des informations nouvelles sur l'adaptation plastique des régions de V1 au traitement de diverses fonctions, suite à la perte d'un secteur périmétrique.

### **(B) Étude de l'adaptation comportementale de sujets aveugles, porteurs de prothèse rétinienne.**

**Étude 3.** Les sujets choisis dans cette étude étaient devenus aveugles à la suite d'une rétinopathie pigmentaire, et étaient équipés depuis quatre ans d'une prothèse rétinienne associée à un système de caméra embarquée pour la capture d'image. Ce type de dispositif a pour particularité de potentiellement dissocier les directions respectives des yeux et du capteur d'image (la caméra étant solidaire de la tête), une situation qui n'est pas compatible avec le mécanisme physiologique de localisation spatiale des images visualisées, qui repose sur la direction du regard. Une telle dissociation est théoriquement susceptible de perturber les mécanismes de coordination sensori-motrice de ces sujets. Les observations recueillies dans cette étude ont démontré qu'en effet un désalignement peut se produire entre les axes des yeux et de la caméra, et que sa survenue ne peut être évitée lorsqu'elle résulte d'un réflexe vestibulo-oculaire. Le désalignement occasionne une perception de déplacement illusoire de l'objet-cible, qui affecte la qualité de la coordination visuo-motrice, quantifiée dans cette étude.

Après quatre ans d'utilisation régulière du dispositif, les sujets concernés ont intégré des stratégies compensatoires, qui résolvent en partie les problèmes apparus.

**Les données de ces études apportent un nouvel éclairage sur les processus de réorganisation cérébrale se développant à la suite du déficit visuel tardivement acquis. Elles permettent d'une part d'identifier les conditions nécessaires à son développement, et d'autre part, d'en expliquer certains mécanismes. Ces observations permettent aussi de mieux caractériser, dans l'économie globale de la fonction visuelle, les fonctions propres de la partie de V1 qui reçoit la projection du centre du champ visuel, et de celle où la périphérie est projetée ; elles affinent notre**

**compréhension du mode d'organisation cérébrale survenant lorsque l'un de ces deux secteurs aux fonctions essentielles est privé d'information rétinienne. Les processus plastiques identifiés influant vraisemblablement sur les aptitudes et les comportements de ces sujets, ils devront être pris en considération dans le développement de stratégies optimisées pour la réadaptation fonctionnelle, ainsi que dans la conception de dispositifs de substitution sensorielle, comme dans celle de systèmes visant à restituer une partie de la fonction visuelle perdue, les prothèses rétiniennes notamment.**

## ***Abstract***

Cerebral plasticity processes developing from late visual deficit are not fully understood. Insights into these mechanisms could improve the rehabilitation programs, provide the patients with new sensory substitution devices, and even predict the outcome of some vision restoration treatments. A variety of combined approaches should allow to better define these mechanisms.

On the one hand, we investigated the functional connectivity (FC) of the brain by a resting-state fMRI analysis, and on the other hand we carried out a behavioral study. The selected subjects (1) had lost the peripheral visual field due to a pigmentary retinopathy and therefore holding a “tunnel vision”, (2) had lost the central visual field i.e. subjects suffering from central scotoma resulting from a Stargardt macular dystrophy, (3) became lately blind, as the result of pigmentary retinopathy terminal stage and (4) potentially visually-restored by a retinal prosthesis.

### **(A) Resting-state functional connectivity studies**

**Study 1.** In subjects suffering from peripheral or complete visual loss, we studied the FC of visual and language areas. We found an increased FC in Broca’s and specific visually deprived areas in both groups of patients as compared to sighted controls. Therefore, the plasticity between the visual and language systems can develop in the adult brain i.e. long after the end of a developmental sensitive period, following not only total but also partial visual deprivation. These data also contribute to the debate about the development of such plasticity in the late blind. Furthermore, they reshape the conditions of vision and language systems plasticity, which is (1) constrained to visually deafferented regions and (2) possible even in presence of a residual vision.

**Study 2.** In subjects with converse central or peripheral visual field defects, we studied the FC of V1 subregions – onto which the central visual field (cV1) and the peripheral visual field (pV1) are projected, with the rest of the brain. The results showed an increased FC of (1) tunnel vision subjects afferented region (cV1) with regions involved in space, scene processing and multisensory integration and (2) central scotoma subjects afferented region (pV1) with regions involved in face perception. Moreover, an increased FC was observed between deafferented regions and regions involved in high-order functions and *top-down* mechanisms. These findings suggest that the afferented regions of V1 strengthen the connections with regions involved in deficient visual functions, whereas the sensory-deafferented V1 tunes-up preexisting high-order mechanisms to assist vision. These data bring new information about the plasticity in sub-regions of V1 that develops to process various functions, following partial visual loss.



## **(B) Behavioural study of blind subjects fitted with a retinal prosthesis**

**Study 3.** We finally examined the adaptive behavior of subjects suffering from pigmentary retinopathy fitted with a camera-connected retinal prosthesis for 4 years. Such a device can potentially lead to dissociation between eyes and head-mounted camera; this is incompatible with physiological mechanisms of the spatial localization of visualized images, which depend on the gaze direction. This kind of dissociation is expected to alter the visuomotor coordination in subjects fitted with the considered retinal prosthesis device. We observed that misalignments between gaze and head (i.e. camera) positions occur during visual search, and could not be prevented when following vestibulo-ocular reflexes. This misalignment leads to the illusion of a visual target movement, and affects the visuo-motor coordination that was quantified in this study. After 4 years of current use of their device, the subjects develop compensatory strategies that partially solve these issues.

**The data presented in this thesis shed new light on the cerebral organization processes consequent to a late visual deficit. They allow to identify the conditions for its development and explain some of their mechanisms. These observations also permit to elucidate the proper functions of the regions of V1 where the center and the periphery of the visual field are projected. They also refine our understanding of the reorganization occurring after these brain areas have been deprived from retinal input. The plasticity process discovered here may affect the abilities and behavior of these subjects. Therefore, they should be considered to improve rehabilitation procedures, and in the design of sensory substitution devices as well as upcoming techniques of visual restoration such as retinal prostheses.**

# *Table des matières*

<b>Remerciements .....</b>	<b>2</b>
<b>Résumé .....</b>	<b>4</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>7</b>
<b>A. Introduction générale .....</b>	<b>11</b>
<b>1. L'anatomo-physiologie du système visuel .....</b>	<b>11</b>
1.1. De la rétine au cerveau.....	11
1.2. Le cortex visuel .....	18
1.2.1. Le cortex visuel primaire.....	18
1.2.2. Les aires visuelles extrastriées.....	20
1.2.2.1. La voie ventrale .....	21
1.2.2.2. La voie dorsale .....	22
<b>2. Les déficits visuels .....</b>	<b>24</b>
2.1. Les déficits visuels sectoriels.....	24
2.1.1. Les déficits du champ visuel central.....	24
2.1.2. Les déficits du champ visuel périphérique .....	25
2.2. Les approches thérapeutiques des hérédodégénérescences rétinienne.....	27
2.2.1. Les thérapies géniques et les transplantations cellulaires .....	28
2.2.2. Les prothèses rétinienne.....	29
2.2.2.1. Principe .....	29
2.2.2.2. Résultats cliniques.....	34
2.2.2.2.1. Percepts visuels induits par la prothèse rétinienne .....	34
2.2.2.2.2. Aptitudes fonctionnelles des sujets équipés d'une prothèse rétinienne .....	35
2.2.3. Les dispositifs de substitution sensorielle.....	36
<b>3. La plasticité du système visuel .....</b>	<b>38</b>
3.1. Imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle : observations lors de l'exécution de tâches ou au repos .....	38
3.2. Plasticité intermodale dans la cécité congénitale ou précoce.....	40
3.3. Période critique ou sensible pour la plasticité du système visuel.....	44
3.3.1. Existe-t-il un remaniement plastique du système visuel lors d'une privation visuelle temporaire chez le sujet voyant ?.....	44
3.3.2. Plasticité du système visuel dans la cécité tardivement acquise.....	46
3.3.2.1. Implication de la modalité auditive .....	47

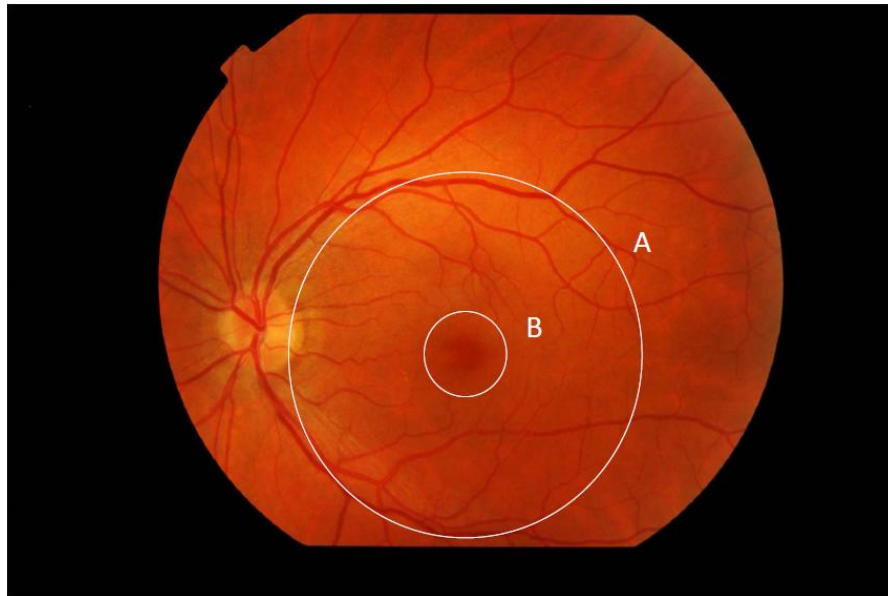
3.3.2.2. Implication de la modalité tactile .....	48
3.3.2.3. Implication du langage .....	50
3.4. Plasticité du cortex visuel primaire dans les déficits tardivement acquis du champ visuel central ou périphérique .....	53
<b>B. Contributions expérimentales.....</b>	<b>56</b>
1. <b>Étude 1</b> : No sensitive period for increased functional connectivity between language and visually-deprived areas in late blindness and even partial blindness .....	<b>56</b>
2. <b>Étude 2</b> : Resting-state functional connectivity in selective peripheral and central visual loss provides new insights into V1 functions.....	<b>94</b>
3. <b>Étude 3</b> : Importance of eye position on spatial localization in blind subjects wearing an Argus II retinal prosthesis .....	<b>120</b>
<b>C. Discussion générale .....</b>	<b>130</b>
1. <b>Synthèse des principaux résultats .....</b>	<b>131</b>
2. <b>Quelles sont les limites de la plasticité du système visuel chez le sujet atteint de déficit visuel tardivement acquis? .....</b>	<b>133</b>
2.1. Existe-il une période sensible pour le développement d'une plasticité entre les systèmes de la vision et du langage? .....	133
2.2. La plasticité du système visuel se limite-elle aux régions fonctionnellement désafférentées? .....	134
2.3. Quelle plasticité cérébrale attendre à la suite d'une restauration visuelle par prothèse rétinienne ? .....	137
3. <b>Conclusion, limitations et perspectives.....</b>	<b>142</b>
<b>D. Bibliographie .....</b>	<b>144</b>

## ***A. Introduction générale***

### ***1. L'anatomo-physiologie du système visuel***

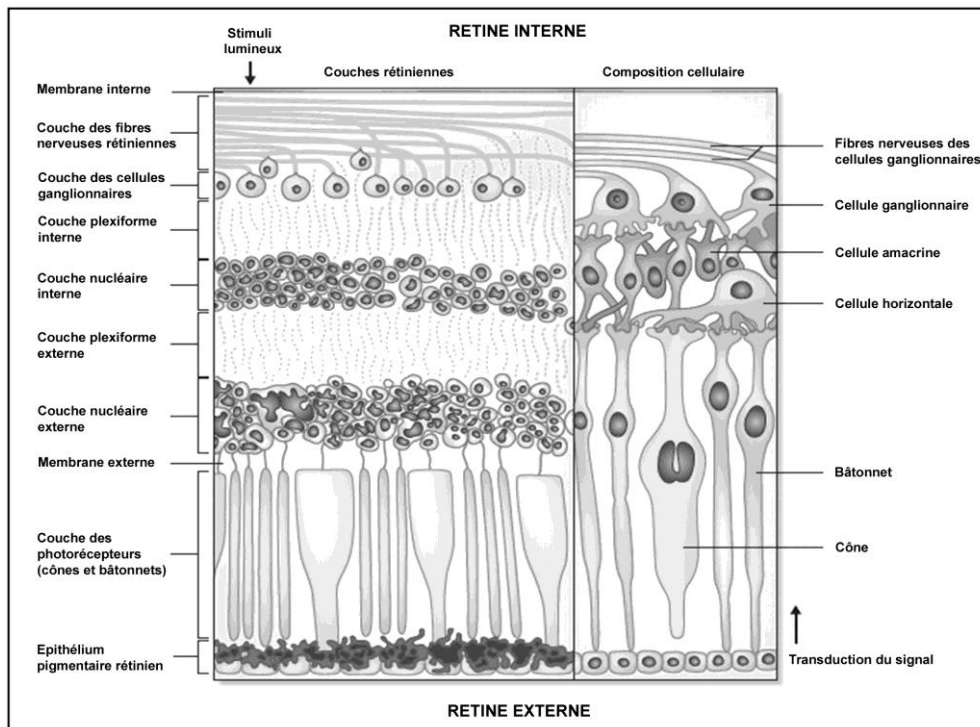
#### **1.1. De la rétine au cerveau**

La rétine est le premier niveau de traitement de l'information visuelle. C'est là que se produit la transformation de l'énergie photonique de l'image, en messages nerveux qui seront conduits au cerveau. Il s'agit d'un tissu nerveux d'une épaisseur variant entre 0,13 et 0,55 mm. Sa portion située au pôle postérieur, délimitée sur la base de critères histologiques, est dénommée macula (figure 1A) ; cette dernière est centrée par la fovéa (figure 1B). Ces zones sont respectivement d'environ 5,5 et 1,5 mm de diamètre, et sous-tendent respectivement un angle d'environ 25° et 8° (Agarwal 2012 ; voir aussi figure 1). Durant la fixation, la projection de l'image examinée est centrée sur la fovéa, située à proximité de l'axe optique de l'œil.



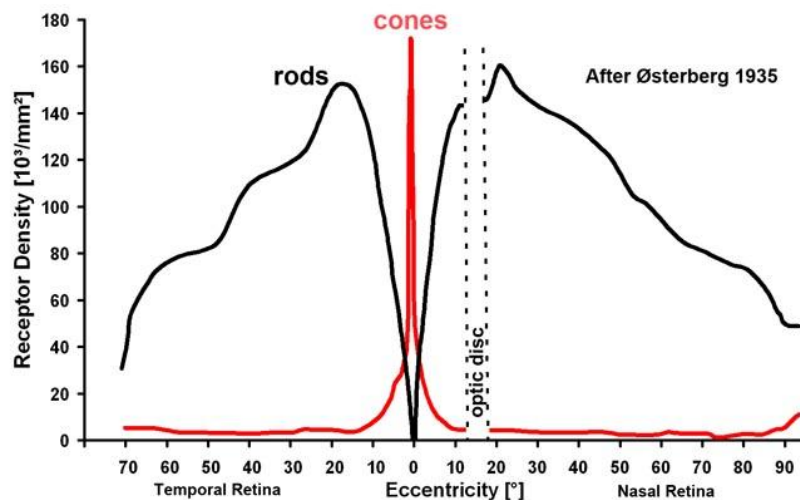
**Figure 1.** Photographie de la rétine d'un sujet sain, et limites anatomiques des principales régions rétiniennes postérieures (Centre d'Investigation Clinique du Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts). La macula (A) reçoit la projection des quelques 25 degrés centraux (en diamètre) du champ visuel, et la fovéa (B) celle d'environ 8 degrés centraux (en diamètre). En clinique, le terme de macula est occasionnellement appliqué à une aire plus restreinte que celle illustrée ici. La forte densité de cônes dans la fovéa permet une haute résolution spatiale.

D'un point de vue structurel, la rétine est composée de plus de 60 types de neurones distincts assurant chacun une fonction particulière dans le traitement de l'information visuelle (Masland 2012). Elle est structurée en trois couches de cellules neuronales (couches nucléaires), séparées entre elles par deux autres couches de connexions synaptiques (couches plexiformes) (Cajal and Ramón 1893 ; voir aussi figure 2). Les couches nucléaires sont composées de la couche des photorécepteurs, constituées des cônes et des bâtonnets, la couche nucléaire interne, des cellules horizontales, bipolaires, et amacrines et la dernière couche, des cellules ganglionnaires (Troncoso et al. 2011 ; voir aussi figure 2).



**Figure 2. Couches cellulaires de la rétine (adapté de Saidha et al. 2010).** La lumière traverse la rétine interne jusqu'à la rétine externe. Le signal lumineux est alors transformé en signal électrique par les photorécepteurs (cônes et bâtonnets). Les cellules horizontales échangent des signaux avec ces photorécepteurs ainsi qu'avec d'autres cellules horizontales par des jonctions « gap » au niveau de la couche plexiforme externe. Les cellules bipolaires (non représentées ici) reçoivent les afférences d'un seul type de photorécepteur (cône ou bâtonnet) et se projettent sur la couche plexiforme interne au niveau des cellules amacrines et ganglionnaires. Les cellules amacrines transfèrent leur signal à d'autres cellules amacrines, aux bipolaires et aux ganglionnaires. Les cellules ganglionnaires réorganisent l'information, et la transmettent au cerveau sous forme de potentiels d'action véhiculés le nerf optique (Troncoso et al. 2011).

Au sein de leur couche, les photorécepteurs sont répartis de manière inégale selon leur excentricité. La densité des cônes est très élevée au centre de la fovéa, sur une aire d'environ 500 µm de diamètre dénommée fovéola, et décroît ensuite rapidement, pour être très faible au-delà des limites de la macula (figure 3). Les bâtonnets sont en revanche absents au centre de la fovéa ; leur densité croît ensuite rapidement, pour devenir prépondérante, et atteindre sa valeur maximale à une excentricité d'environ 15°. Les bâtonnets assurent l'essentiel de la fonction visuelle en périphérie rétinienne (Curcio et al. 1990; voir figure 3).



**Figure 3. Répartition des cônes et des bâtonnets, le long du méridien horizontal de la rétine (Selon Osterberg 1935; adapté de Kolb 2013). Rods : bâtonnets ; cones : cônes.**

Dans la couche nucléaire interne, les cellules horizontales sont des interneurons interagissant avec les photorécepteurs, dont ils modulent les messages au niveau de la plexiforme externe. Les cellules bipolaires, quant à elles, sont les deuxièmes neurones de la voie nerveuse visuelle directe, elle-même constituée des photorécepteurs, des cellules bipolaires et des cellules ganglionnaires. Les cellules amacrines, enfin, sont des interneurons qui notamment modulent, au niveau de la plexiforme interne, les messages destinés aux cellules ganglionnaires (Troncoso et al. 2011; voir aussi la figure 2).

Les cellules ganglionnaires sont d'une vingtaine de types différents<sup>1</sup>. Plus de 80 % d'entre elles - et les mieux étudiées - sont classées comme naines (« midget») et « parasols », et sont celles sur lesquelles nous reviendrons essentiellement au cours de cette présentation.

La rétine participe à un processus de fragmentation progressive de l'information visuelle, suivant les divers attributs de l'image projetée sur la rétine. Les couleurs, les dimensions, les formes, par exemple, sont codées et traitées dans des sous-systèmes à la fois distincts et interactifs, jusqu'à leurs diverses structures d'intégration au niveau cérébral. Cette structuration de l'information permettra de communiquer les données pertinentes aux aires cérébrales dévolues aux différents types de traitement visuel (Wandell 2013).

Le processus de ségrégation fonctionnelle de l'information visuelle débute au niveau des photorécepteurs. Les cônes et les bâtonnets, outre leur répartition différenciée dans la rétine, ont des caractéristiques propres. Ainsi, les cônes réalisent notamment l'initiation du traitement visuel en condition photopique, assure une haute discrimination spatiale, et la vision des couleurs. Ils reçoivent essentiellement les projections du champ visuel central, dans la fovéola surtout, où leur concentration est maximale (Dragoi 1997). Les bâtonnets, à l'inverse, assurent l'initiation du traitement visuel en condition scotopique. S'ils ne codent pas l'information des couleurs, ils sont particulièrement sensibles aux faibles niveaux de luminosité, et permettent la détection de faibles différences de contraste lumineux (Dragoi 1997). Ils assurent l'essentiel de la vision du champ visuel périphérique.

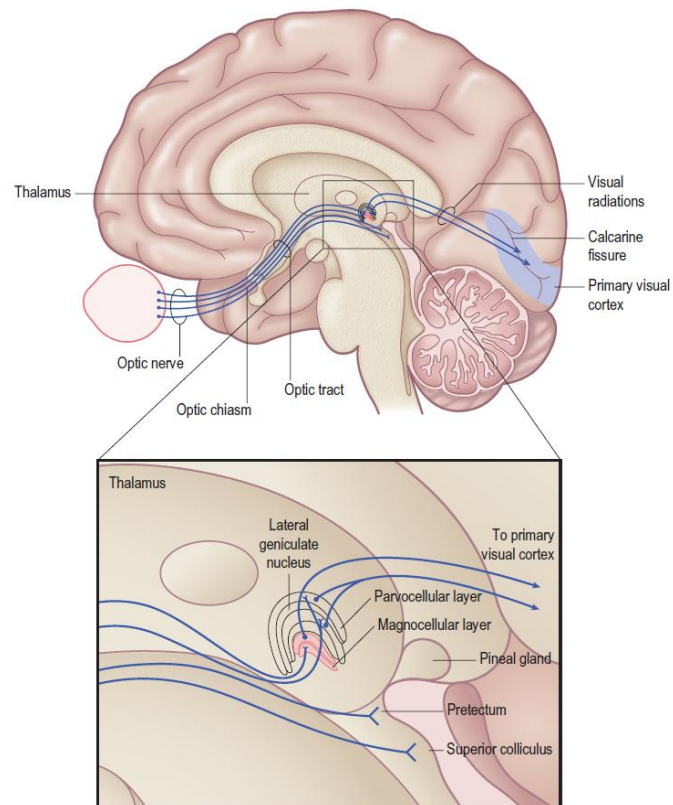
---

<sup>1</sup> Nous ne nous arrêtons pas sur les cellules ganglionnaires intrinsèquement photosensibles, qui ne traitent pas l'information visuelle destinée à une perception consciente.



Le processus de ségrégation de l'information visuelle se poursuit jusqu'au niveau des cellules ganglionnaires de la rétine, dont les axones constitueront les nerfs optiques, conduisant notamment aux relais thalamo-corticaux (figure 4). Les cellules ganglionnaires parasols reçoivent des projections des cellules bipolaires issues de la périphérie de la rétine, elles sont sensibles à des faibles niveaux de luminosité et au mouvement mais sont insensibles à la couleur. Les cellules ganglionnaires naines reçoivent des projections de cellules bipolaires provenant essentiellement de la région fovéale (voir figure 1). Elles sont par ailleurs sensibles à la couleur mais le sont peu aux faibles niveaux de luminosité (Dragoi 1997).

Les axones des cellules ganglionnaires constituent le nerf optique puis font synapse dans trois structures du tronc cérébral: le pretectum, le colliculus supérieur et surtout le corps genouillé latéral (CGL) du thalamus (Troncoso et al. 2011; voir aussi figure 4). Le CGL reçoit 90% des axones des cellules ganglionnaires, et représente la principale structure responsable de la projection des informations visuelles vers le cortex visuel. Dans le CGL, les cellules ganglionnaires naines font spécifiquement synapse avec celles qui constitueront la voie parvocellulaire (voie P), et les cellules ganglionnaires parasols rejoignent les cellules qui formeront la voie magnocellulaire (voie M). Ainsi, le CGL permet de conserver intégralement la distinction des informations qui lui est communiquée. La voie M transmet les informations de haute fréquence temporelle telles que le mouvement, provenant notamment de la périphérie de la rétine, alors que la voie P véhicule des informations de haute-fréquence spatiale, issues de la macula, telles que la couleur ou encore la forme. Le CGL conserve en outre l'organisation rétinotopique (où les neurones voisins sont stimulés par des régions adjacentes dans le champ visuel), et cela jusqu'au cortex visuel primaire. Notons enfin qu'en parallèle, le CGL adresse des informations visuelles directement vers certaines aires corticales qui assurent un traitement spécialisé de l'information visuelle, comme V4 et MT (Leopold 2012; Schmid et al. 2013) ; nous y reviendrons plus loin.



**Figure 4. Afférences thalamo-corticales (Kandel et al. 2000).** Après avoir reçu par le nerf optique plus de 90% des afférences des cellules ganglionnaires via le nerf optique, le corps genouillé latéral du thalamus (« lateral geniculate nucleus ») transmet au cortex visuel primaire les informations réparties en voies distinctes : les cellules ganglionnaires naines et parasols nourrissent respectivement les voies parvocellulaires et magnocellulaires.

## 1.2. Le cortex visuel

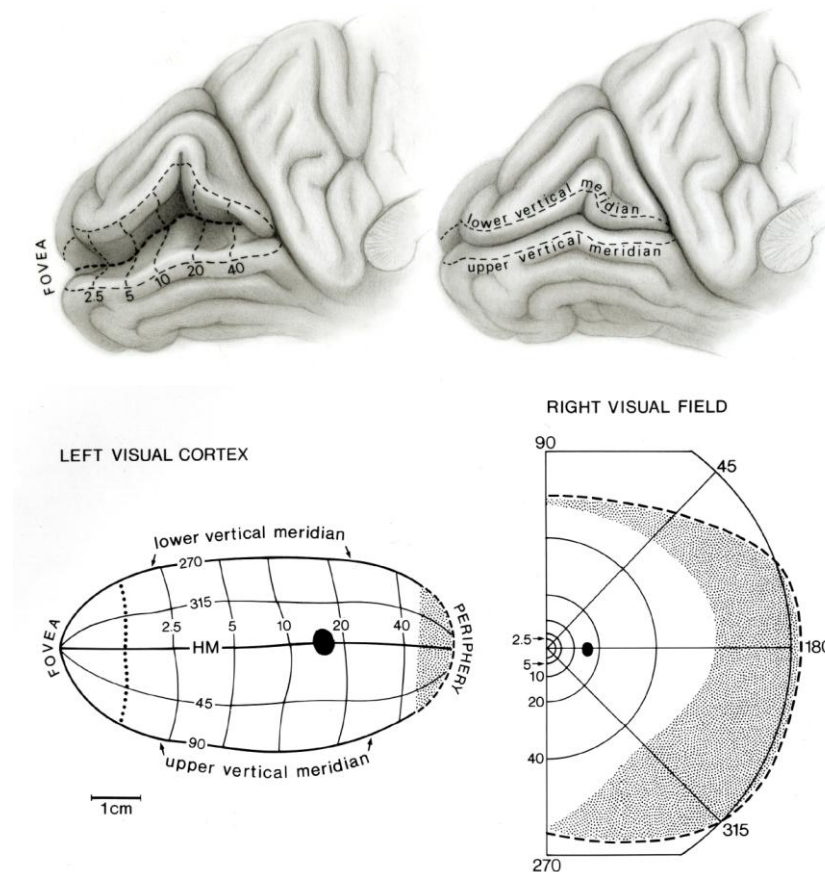
### 1.2.1. *Le cortex visuel primaire*

Le cortex visuel primaire (V1), ou cortex strié, est situé sur la face postéro-interne du lobe occipital, le long du sulcus calcarin. Il est constitué de 6 couches fonctionnelles distinctes. Les afférences rétino-géniculées se projettent sur la couche 4 de V1. La sous-couche 4C $\alpha$  reçoit les axones des neurones de la voie magnocellulaire tandis que la sous-couche 4C $\beta$  reçoit ceux de la voie parvocellulaire (Swadlow 1983). De plus, V1 reçoit aussi un retour d'informations « feedback » provenant de diverses aires extrastriées (par exemple de V2, V3, V4 ; Perkel et al. 1986; Barone et al. 2000) au travers des couches 1,2 et 5 (Rockland and Virga 1989), ce qui suggère que certains traitements assurés par le cortex visuel primaire et les aires extrastriées s'effectuent en parallèle plutôt que de manière successive (Bullier and Nowak 1995).

Le cortex visuel participe notamment au traitement des formes et de la saillance des objets (Lee 2003), en particulier grâce à ses aptitudes à détecter l'orientation des lignes et des bords (Hubel and Wiesel 1977).

Au plan topologique, V1 suit une organisation rétinotopique, la projection des informations provenant de la fovéa étant réalisée à l'extrémité postérieure de V1, et celle de la périphérie à l'extrémité antérieure de V1 ; entre ces deux pôles, la projection des diverses autres positions dans le champ visuel s'effectue selon l'excentricité rétinienne, d'arrière en avant du sulcus calcarin (Horton and Hoyt 1991; voir aussi figure 5). Il convient de relever que la région fovéale est surreprésentée, la projection des 8 degrés centraux du champ visuel couvrant près de la moitié du cortex visuel primaire (Rodieck 1998). Cette surreprésentation de la région fovéale centrale reflète les différences de traitement selon que les informations visuelles proviennent de la rétine centrale ou périphérique. Comme la partie postérieure du sulcus calcarin reçoit les projections centrales du champ visuel, nous nous y référerons comme V1 centrale. A contrario, la partie antérieure du sulcus calcarin est désignée comme V1 périphérique. Si ce n'est la projection rétinotopique de l'information rétinienne, les fonctions respectives spécifiques de V1 centrale et de V1 périphérique sont à ce jour relativement peu

connues. Plusieurs études ont montré que V1 périphérique était engagée dans des mécanismes attentionnels, indépendants même de la présence d'un stimulus visuel (Ress et al. 2000; Jack et al. 2006). D'autres études ont identifié dans V1 périphérique des projections du cortex auditif mais aussi de l'aire polysensorielle STP et du sulcus temporal supérieur « motion complex » (Falchier et al. 2002; Eckert et al. 2008). Il semblerait que l'interaction de V1 périphérique avec ces régions cérébrales soit aussi liée à des mécanismes attentionnels (Cate et al. 2009) ainsi qu'à des processus d'intégration multimodale (Falchier et al. 2002). Ces idées sont confortées par des études qui montrent que l'« illusion de l'effet double-flash » (une illusion visuelle induite par une suite de stimulations visuelles et auditives à intervalles particuliers) est beaucoup plus forte lorsqu'elle est présentée en périphérie visuelle qu'au centre (Shams et al. 2001; Zhang and Chen 2006).



**Figure 5. Organisation rétinotopique du cortex visuel primaire (Horton and Hoyt 1991).** Les neurones voisins dans V1 traitent les projections des positions adjacentes dans le champ visuel. La région la plus postérieure de V1, au pôle du lobe occipital, reçoit les projections fovéales, tout au centre du champ. Les régions antérieures reçoivent les projections du champ visuel périphérique. Le point noir représente la tache aveugle, zone d'absence de vision correspondant à la naissance du nerf optique.

### *1.2.2. Les aires visuelles extrastriées*

A l'image de V1, de nombreuses aires visuelles extrastriées sont structurées de manière rétinotopique (Serenio et al. 1995; Deyoe et al. 1996; Tootell et al. 1997; Malach et al. 2002; Dougherty et al. 2003; Larsson and Heeger 2006; Wandell and Winawer 2011). La rétinotopie dans ces aires est toutefois de moins en moins distincte à mesure que l'on progresse vers des

aires visuelles assurant des fonctions de plus haut niveau (Van Essen and Zeki 1978; Desimone and Gross 1979; Gattass and Gross 1981).

Après leur traitement dans V1 et V2, les informations des voies parvocellulaires et magnocellulaires se projettent vers des aires visuelles spécialisées, que l'on regroupe en deux grandes catégories selon qu'elles participent plus à l'analyse de la nature de l'image ou à sa localisation spatiale. Elles constituent respectivement la voie occipito-temporale, ou ventrale, aussi dite la voie du « quoi », et la voie occipito-pariétale, ou dorsale, aussi dite la voie du « où » (Haxby et al. 1991; Ungerleider and Haxby 1994; Tootell et al. 1995 ; voir figure 6). Les fonctions de ces deux types d'aires ont aussi été respectivement associées à celles des mécanismes de perception et d'action. Ainsi, le flux ventral contribuerait à l'identification de l'objet alors que le flux dorsal assurerait le contrôle visuo-moteur des gestes en rapport avec cet objet (Goodale and Milner 1992)

#### *1.2.2.1. La voie ventrale*

Les aires de la voie ventrale assurent principalement le traitement de la couleur et de la forme des attributs associées aux informations de la voie parvocellulaire (Troncoso et al. 2011). A la suite des traitements assurés par V1 et V2, l'information est transmise à l'aire V4 et à d'autres aires intermédiaires. L'aire V4 est impliquée dans l'extraction de diverses caractéristiques de l'information, en particulier la forme (orientation, courbure), la profondeur, la couleur, la luminosité et la texture mais aussi certains attributs plutôt associés à la voie dorsale tels que le mouvement (Roe et al. 2012). Il a par ailleurs été observé qu'en l'absence de cortex visuel primaire, l'aire V4 était aussi en mesure de traiter l'information du mouvement ce qui suggère que des voies parallèles relient directement le CGL à des aires extrastriées (Schmid et al. 2013). Le complexe occipital latéral (LOC) participe à la détection de nombreuses catégories d'objets (Malach et al. 1995). Cependant, il a été montré qu'il traitait aussi des informations spatiales correspondant aux objets (McKyton and Zohary 2007). Le LOC a par ailleurs une préférence pour les stimuli proposés au centre du champ visuel (Grill-Spector et al. 1998).

D'autres régions plus spécialisées, situées dans le cortex temporal (inférieur pour la majorité) assurent la reconnaissance de certaines caractéristiques particulières. Ainsi, la « parahippocampal place area » (PPA) permet l'identification des scènes et des grands objets (celle des bâtiments, par exemple) alors que la « fusiform face area » (FFA) est responsable de la détection et la reconnaissance des visages (Kanwisher et al. 1997; Epstein and Kanwisher 1998). Il est aussi intéressant de noter que ces deux régions ont des préférences topographiques, pour les informations provenant du champ visuel central (FFA) ou périphérique (PPA) (Kanwisher 2001; Levy et al. 2001). L'« extra body area » (EBA), traite quant à elle les informations correspondant aux différentes parties du corps humain (Downing et al. 2001). Certaines régions encore, telles que la « visual word form area » (VWFA), et la « number form area » (NFA) sont respectivement spécifiques à la lecture et l'identification de lettres et de nombres (Dehaene and Cohen 2011; Shum et al. 2013).

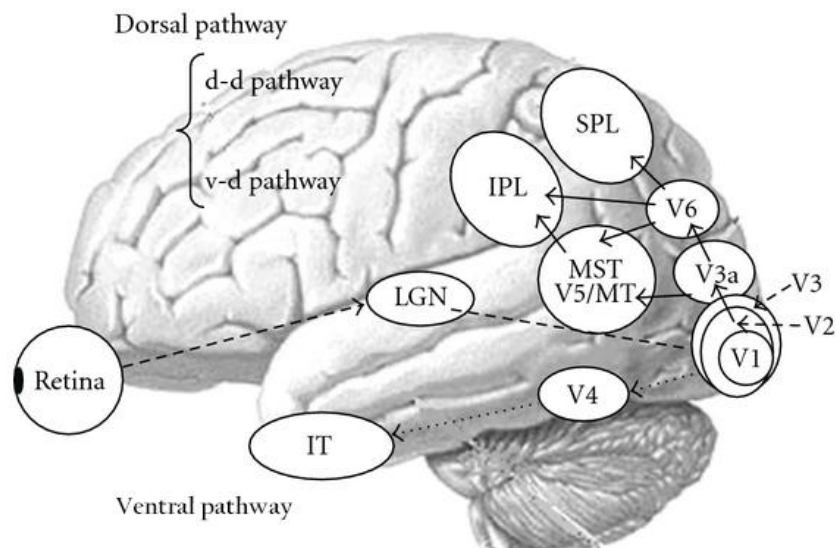
#### 1.2.2.2. *La voie dorsale*

Les aires de la voie dorsale traitent des informations liées à la représentation spatiale, au mouvement et à la coordination visuo-motrice, se fondant donc essentiellement sur des attributs associés à la voie magnocellulaire. Après le traitement des aires V1 et V2, l'information visuelle est conduite vers certaines aires de la voie dorsale avant d'être transmise aux aires pariétales postérieures. C'est notamment le cas de l'aire V3A, qui participe au traitement de la forme pour une cible mouvante (Tootell et al. 1997). L'aire « temporale moyenne » (MT) assure l'information du mouvement (Tootell et al. 1995) et participe ainsi à l'analyse de la direction d'un stimulus en mouvement, de la vitesse mais traite aussi de la disparité binoculaire (Zeki 1974; Baker et al. 1981; Albright 1984). L'aire MT peut par ailleurs être sollicitée dans le contexte de la « vision aveugle » ou en l'absence de cortex visuel primaire, ce qui suggère l'existence des voies parallèles de transfert d'informations entre le CGL et l'aire MT, similaires à celles évoquées pour l'aire V4 (Leopold 2012).

Certains distinguent dans la voie dorsale deux systèmes fonctionnels propres, les flux dorso-dorsal et ventro-dorsal (Rizzolatti and Matelli 2003). Le flux dorso-dorsal, impliqué dans le

contrôle de l'action « en direct », rassemblerait les aires V6, V6A et des régions intrapariétales moyennes du lobule pariétal supérieur. Le flux ventro-dorsal serait constitué de l'aire MT, l'aire temporale moyenne supérieure (MST) et des aires visuelles du lobule pariétal inférieur, et assurerait l'organisation de l'action. Ce dernier jouerait ainsi un rôle essentiel dans la perception de l'espace et la compréhension de l'action (figure 6).

Bien qu'il soit communément admis que l'information visuelle est traitée par deux voies visuelles parallèles, il convient cependant de souligner que des interactions existent entre les flux ventraux et dorsaux (Felleman and Van Essen 1991; Van Essen et al. 1992; Merigan and Maunsell 1993; Wang et al. 1999; McKyton and Zohary 2007; Roe et al. 2012).



**Figure 6. Organisation des voies visuelles dorsales et ventrales. (d-d-pathway : voie dorso-dorsale. v-d pathway : voie ventro-dorsale ; adapté de Yamasaki et al., 2012).** Après le traitement par les aires V1, V2 et V3 des afférences du corps genouillé latéral (LGN), l'information chemine dans différentes voies. La voie ventrale (du « quoi ») passe par V4 puis les aires spécialisées temporelles inférieures (IT). La voie dorsale (du « où ») se projette sur V3A avant d'être scindée en deux: la voie dorso-dorsale responsable de l'action « en directe », constituée des aires V6 et du lobule pariétal supérieur (SPL), et la voie dorso-ventrale assurant l'organisation de l'action, et constituée des aires temporelle moyenne (MT), temporelle moyenne supérieure (MST) et du lobule pariétal inférieur (IPL).



## **2. Les déficits visuels**

### **2.1. Les déficits visuels sectoriels**

Les lésions situées sur les voies visuelles rétino-géniculo-striées sont toutes susceptibles d'entraîner des déficits sectoriels, n'affectant qu'une partie du champ visuel. Du fait de l'organisation topologique des fibres nerveuses, propre aux divers niveaux de cette voie, la configuration des déficits campimétriques est souvent spécifique de la localisation de l'atteinte. Dans les études conduites ici, un intérêt particulier a été porté aux effets des déficits du centre et de la périphérie du champ visuel sur la nature de la réorganisation fonctionnelle du cerveau. Nous avons dès lors choisi d'étudier l'effet des déficits sectoriels associés à des dégénérescences rétiniennes maculaires et périphériques (figures 1-3), qui sont caractéristiquement très structurés et permettent ainsi de constituer des groupes de sujets cliniquement très homogènes ; en outre, dans les dégénérescences rétiniennes non-systémiques que nous avons choisi d'étudier, l'atteinte rétinienne n'est dans la règle pas associée à des lésions cérébrales, ce qui autorise une analyse pertinente du remaniement fonctionnel cérébral induit par la désafférentation.

#### **2.1.1. *Les déficits du champ visuel central***

Des diverses formes de dégénérescences maculaires qui n'entrent pas dans un cadre d'affection systémique, la dystrophie maculaire de Stargardt (DMS) a retenu notre attention, en raison de la localisation strictement centrale du déficit visuel (figure 3), et de la relative homogénéité interindividuelle des manifestations cliniques. Cette maladie, décrite pour la première fois au début du XXe siècle (Stargardt 1909; Resnikoff et al. 2004; Fishman 2010; Sahel et al. 2014; voir aussi figure 1), concerne 1 sujet sur 8000 à 10 000. Dans plus de 90% des cas, le mode de transmission de la maladie est autosomique récessif ; l'anomalie est située sur le gène 1p21-p13 (Kaplan et al. 1993), plus tard dénommé ABCR, et n'affecte que les photorécepteurs rétiniens (Allikmets et al. 1997). Dans la vie quotidienne, les patients DMS

sont en mesure de s'orienter et de se déplacer dans leur environnement, mais éprouvent d'importantes difficultés à reconnaître les détails fins des images, et dès lors à lire ou identifier les visages ainsi que les petits objets (Safran et al. 1999; Boucart et al. 2010; Calabrèse et al. 2014).



**Figure 1.** Photographie d'une rétine atteinte d'une dystrophie maculaire de Stargardt (Centre d'Investigation Clinique du Centre Hospitalier National d'Ophthalmologie des Quinze-Vingts). Noter au centre, dans la région maculaire, une lésion centrale jaunâtre, et quelques pigments bruns. La lésion a entraîné un déficit du champ visuel central, mais préservé la vision périphérique.

### *2.1.2. Les déficits du champ visuel périphérique*

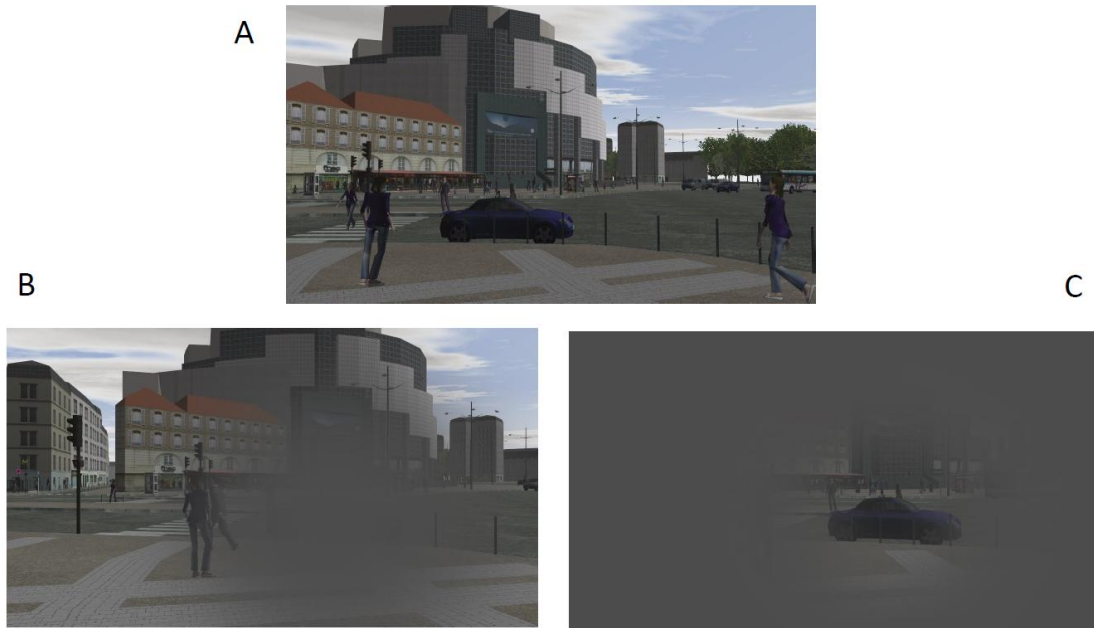
L'on regroupe sous le nom de rétinopathies pigmentaires (RP) un ensemble d'affections héréditaires cécitantes qui se caractérisent notamment par une dégénérescence progressive des photorécepteurs débutant en périphérie de la rétine (Heckenlively et al. 1988; Kalloniatis and Fletcher 2004). La prévalence de ces maladies est d'environ une pour 4000 personnes (Petr-Silva and Linden 2013). 90% des patients atteints présentent des mutations associées au chromosome X. Dans les diverses formes de RP, des mutations ont été trouvées sur plus de 44 gènes, et chez près de 30 à 35% des patients, aucune mutation n'a pu être identifiée pour l'instant (Petr-Silva and Linden 2013). Les bâtonnets sont dans la règle prioritairement touchés, et dès lors les sujets atteints souffrent d'un rétrécissement progressif du champ visuel

et d'une perte de la vision nocturne. Les cônes sont également affectés, en particulier aux stades plus avancés de la maladie. Chez un certain nombre de patients, la constriction du champ visuel progresse jusqu'à atteindre la région centrale, et alors l'œil devient amaurotique. Lorsque les patients sont au stade d'atteinte massive de la périphérie, et que la vision centrale est encore épargnée, l'on parle de vision tunnelaire (figures 2 et 3). Les sujets affectés sont à même d'analyser des images de taille réduite mais rencontrent des difficultés à percevoir leur environnement et s'orienter dans l'espace (Turano et al. 1999; Luo and Peli 2006; Fortenbaugh et al. 2007; Wittich et al. 2011).

Ainsi, à la différence des dystrophies maculaires qui ne mènent que rarement à la cécité complète, les rétinoopathies pigmentaires constituent un modèle pathologique qui permet de comparer dans le cadre d'une même affection les processus de plasticité cérébrale induits par les déficits visuels partiels et totaux. Ces derniers font l'objet de deux articles présentés dans ce travail de thèse (études 1 et 2). De plus, la connaissance de la réorganisation cérébrale se développant à la suite de cette forme spécifique de dégénérescence rétinienne est d'autant plus importante, que cette dernière représente un des modèles privilégiés pour les techniques de restauration visuelle par prothèses rétiniennes (voir partie 2.2.3 et étude 3).



**Figure 2. Stigmata d'une rétinoopathie pigmentaire (Sahar 2014): de petits amas de pigments bruns sont visibles sur le pourtour de la région maculaire, en périphérie moyenne de la rétine. En outre, la papille est cirrheuse, et les vaisseaux rétiniens sont amincis. L'affection provoque une constriction périphérique du champ visuel, mais préserve l'intégrité de la vision centrale (stade de vision dit tunnelaire, de la rétinoopathie pigmentaire).**



**Figure 3. Simulations de la même scène, telle qu'elle est vue (A) par un sujet sain, (B) par un sujet présentant un scotome central secondaire à une dystrophie maculaire de Stargardt, et (C) par un sujet présentant un rétrécissement périphérique du champ visuel, secondaire à une rétinopathie pigmentaire (réalisées sur le simulateur de Streetlab, à l'Institut de la Vision, Paris).**

## 2.2. Les approches thérapeutiques des hérédo-dégénérescences rétiniennes

Elles visent à ralentir l'évolution de l'affection, restaurer une certaine fonction visuelle, ou proposer une substitution de la modalité sensorielle déficiente par l'usage d'une autre modalité. Il s'agit essentiellement de techniques de thérapie génique, de transplantation cellulaire, de prothèses rétiniennes, et de dispositifs de substitution sensorielle. Les choix thérapeutiques dépendent des caractéristiques pathologiques propres à la maladie ; ces procédures peuvent être appliquées isolément ou en combinaison (Sahel et al. 2014).

### *2.2.1. Les thérapies géniques et les transplantations cellulaires*

Différentes formes de thérapies géniques ont été développées, se basant notamment sur des principes de remplacement ou d'augmentation de gène, de neuroprotection et d'optogénétique (voir Sahel and Roska 2013).

La méthode de « remplacement de gène » consiste à substituer le gène muté ou manquant par un transfert du gène fonctionnel au moyen de vecteurs viraux ou non viraux (voir Sahel and Roska 2013). L'avantage de cette technique est qu'elle agit directement au niveau des cellules rétinienne où se trouve la mutation causale de la maladie (voir Petrs-Silva and Linden 2013). Elle comporte toutefois diverses limitations, notamment dues : au nombre souvent élevé de gènes impliqués dans les maladies dégénératives rétiniennes, à nos connaissances limitées sur ces gènes, au nombre restreint de vecteurs permettant chez l'humain un transfert de gènes de remplacement, à l'exigence de survie des cellules affectées par le gène muté durant la thérapie, et aux situations de mutations dominantes dans lesquelles le gène remplacé n'est pas en mesure de supplanter l'expression du gène muté (voir Petrs-Silva and Linden 2013; Sahel and Roska 2013; Sahel et al. 2014). Cette technique s'est avérée utile notamment chez l'animal et chez l'homme atteints de certaines formes d'amaurose congénitale de Leber (une dystrophie rétinienne précoce) ; certains résultats sont aussi prometteurs pour le traitement de la DMS ainsi que des formes récessives de RP (voir Petrs-Silva and Linden 2013; Sahel and Roska 2013; Solinís et al. 2015).

Par ailleurs, l'administration de certaines substances (par exemple des agents neuroprotecteurs, de « pro-survie », anti-apoptotiques ou anti-oxidants) permet de prolonger la survie de cellules rétiniennes en dépit de la présence des gènes mutés et peut être utilisé parallèlement à une thérapie d'augmentation génétique (Leveillard and Sahel 2010; Sahel and Roska 2013; Dalkara and Sahel 2014). Chez l'animal, l'utilisation d'agents neuroprotecteurs s'est avérée efficace pour la survie des bâtonnets dans des formes récessives et dominantes de RP (Yang et al. 2009). Des études cliniques sont en cours pour évaluer l'intérêt de ces méthodes chez l'homme.

Plus récemment encore, des méthodes dites d'optogénétique ont été développées. Elles consistent à transférer un gène permettant de coder pour des protéines photosensibles (channelrhodopsine-2 ou halorhodopsine), au sein de cellules rétinienne non photoréceptrices, pour les rendre sensibles à la lumière (Busskamp et al. 2012; Zarbin et al. 2013). Elles permettent ainsi de stimuler de manière non invasive et avec une haute résolution spatiale, des neurones rétiniens (en particulier des cellules ganglionnaires) avec des longueurs d'ondes spécifiques, par des canaux ioniques sensibles à la lumière. Cette approche ne s'applique qu'aux affections où le circuit rétinien n'est touché qu'au niveau des photorécepteurs (voir Sahel and Roska 2013). Par ailleurs, les cellules nouvellement photosensibles nécessitent une stimulation d'intensité lumineuse plus importante que celle nécessaire à l'activation des photorécepteurs de la rétine (Degenaar et al. 2009). En outre, à la différence des cônes et bâtonnets, ces senseurs ne peuvent s'adapter aux niveaux de lumière ambiante, et il s'avère dès lors nécessaire de les associer à un système optique visuel externe, monté sur des lunettes, assurant la gestion de la luminosité (Degenaar et al. 2009; Grossman et al. 2010). Les études d'optogénétique rétinienne sont actuellement menées à un stade préclinique.

Enfin, d'autres recherches encore sont conduites avec des transplantations cellulaires, notamment d'épithélium pigmenté dérivé de cellules souches embryonnaires, chez des sujets atteints de DMS (Schwartz et al. 2015), et de cellules souches dans certaines formes de RP (He et al. 2014).

### *2.2.2. Les prothèses rétiniennes*

#### *2.2.2.1. Principe*

Des techniques plus invasives ont été développées, afin de restituer une certaine fonction visuelle à des sujets devenus aveugles à la suite d'une hérédo-dégénérescence rétinienne. Elles consistent à implanter un stimulateur électrique au contact de tissus nerveux sur la voie visuelle rétino-géniculo-striée, en particulier aux niveaux de la rétine, du nerf optique ou du cortex visuel primaire. L'implantation de stimulateurs rétiniens est pour l'instant la méthode

la plus utilisée (Chader et al. 2009). Elle est basée sur un principe d'activation électrique directe de cellules rétiniennes : une stimulation électrique des cellules bipolaires ou ganglionnaire induit des signaux électriques transmis par le nerf optique au cerveau, et des sensations lumineuses sont alors perçues par le sujet (Humayun et al. 1996, 1999). En quelque sorte, la prothèse rétinienne assure la fonction des photorécepteurs disparus. Elle ne peut dès lors s'appliquer qu'aux affections où les photorécepteurs ont été détruits, mais où les couches internes de la rétine sont préservées, l'intégrité des cellules ganglionnaires étant indispensable à la transmission vers le cerveau de l'activité rétinienne induite par la prothèse (Humayun et al. 1996; Shepherd et al. 2013). C'est caractéristiquement le cas des patients avec RP.

Divers types de prothèses rétiniennes ont été développés. Ils diffèrent par la technologie utilisée ainsi que l'emplacement rétinien où sont placées les microélectrodes (Shepherd et al. 2013; Weiland and Humayun 2014 ; voir aussi figure 5).

D'un point de vue technologique, elles peuvent être regroupées en deux catégories principales. Dans la première, l'image est traitée par une grille photovoltaïque positionnée sous la rétine, où l'information visuelle est convertie en stimuli électriques (Zrenner et al. 2011; Mathieson et al. 2012; Stingl et al. 2013; Lorach et al. 2015). Dans le second, les systèmes de prothèse comportent une caméra déportée, solidaire de la tête du patient, qui assure l'acquisition des informations visuelles, lesquelles sont ensuite transmises à un implant fixé sur la rétine (Fujikado et al. 2011; Humayun et al. 2012 ; voir aussi figure 6). Comparé aux autres modèles, le système intégrant une grille de photodiodes comporte l'avantage de ne pas intégrer de câblage compliquant quelque peu l'intervention chirurgicale. En revanche, ces modèles ont pour l'instant l'inconvénient de ne pas générer une quantité suffisante d'énergie pour assurer une stimulation rétinienne performante (Fernandes et al. 2012). Pour leur part, les systèmes de prothèses couplées à une caméra embarquée ont l'avantage de pouvoir traiter informatiquement les données de l'image, pour en optimiser la qualité, par exemple en agrandissant l'image et ainsi augmenter significativement l'acuité visuelle (Sahel et al. 2013). Cependant, l'utilisation d'une caméra déportée comporte certains inconvénients. Ainsi, les sujets équipés d'un tel système explorent l'environnement par des mouvements de la tête. Comme, physiologiquement, la localisation spatiale de l'image est fonction de la direction du regard (Gauthier et al. 1990a, 1990b, 1994), un désalignement entre les positions du regard et

du capteur (donc de la tête) est susceptible altérer les capacités de ces patients à correctement localiser un objet dans l'espace (voir partie B, étude 3).

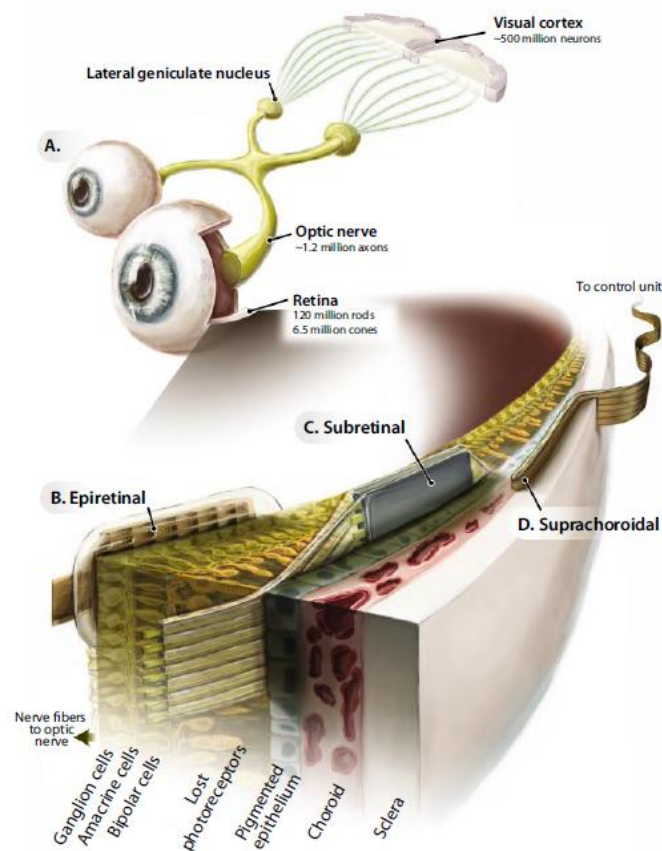
Les prothèses rétiniennes peuvent aussi différer par leur site anatomique d'implantation. Certains modèles de prothèse sont conçus pour être placées entre la choroïde et la sclère (en position dite « supra-choroïdienne »), d'autres entre la rétine et la choroïde (en position « sous-rétinienne »), d'autres encore à la surface interne de la rétine (on les dits alors « épirétiens » ; voir figure 5).

Chacun de ces emplacements comporte des avantages et des inconvénients propres. Le positionnement supra-choroïdien apporterait une sécurité accrue du geste chirurgical, et assurerait une position plus stable à l'implant (Villalobos et al. 2013; Lorach et al. 2015). Il entraîne cependant des problèmes spécifiques tels que le risque de blocage de l'apport sanguin à la rétine externe, y compris à la fovéa (Cohen 2007). Il exige par ailleurs une stimulation plus soutenue que celle requise par les implants sous- ou épi-rétiens, en raison de la distance accrue qui sépare l'implant de la rétine (Fujikado et al. 2011 ; voir aussi figure 5).

La position sous-rétinienne, quant à elle, situe l'implant à l'endroit-même où se trouvaient les photorécepteurs lésés (Zrenner et al. 2011; Stingl et al. 2013). L'intervention chirurgicale est cependant plus délicate, et la grille doit être suffisamment fine pour ne pas entraîner de dommages tels qu'un décollement de la rétine (Shepherd et al. 2013).

La position épirétinienne (Humayun et al. 2012) a l'avantage de se trouver à proximité immédiate des cellules ganglionnaires, et d'ainsi permettre une stimulation efficace de la rétine à partir de faibles seuils, réduisant dès lors la taille nécessaire de chacune des électrodes, et maximisant théoriquement le nombre envisageable d'électrodes sur l'implant (Shepherd et al. 2013). Cependant, les cellules ganglionnaires fovéales étant excentrées vers les bords de la fovéa (Curcio and Allen 1990), par ce type d'implant il pourra être plus complexe de stimuler de manière fine la région centrale de la rétine, lorsque de nouvelles grilles d'électrodes, plus denses, seront développées. Enfin, l'implantation de cette prothèse exige d'excellentes aptitudes chirurgicales, car la grille doit être fixée avec une agrafe pour bien la stabiliser.

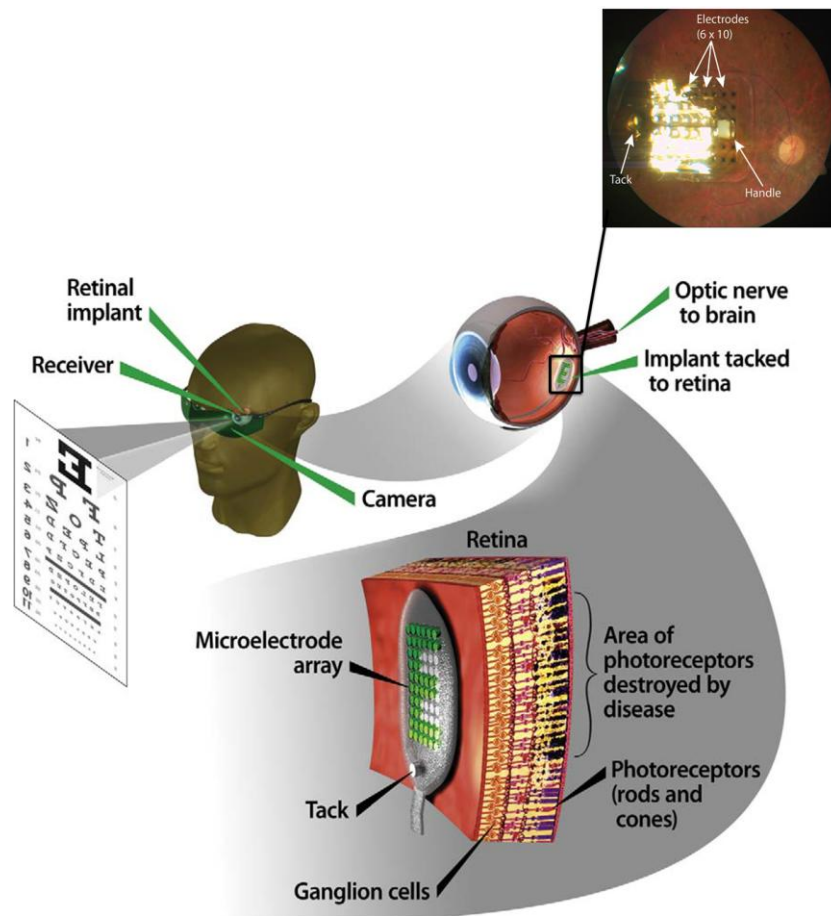




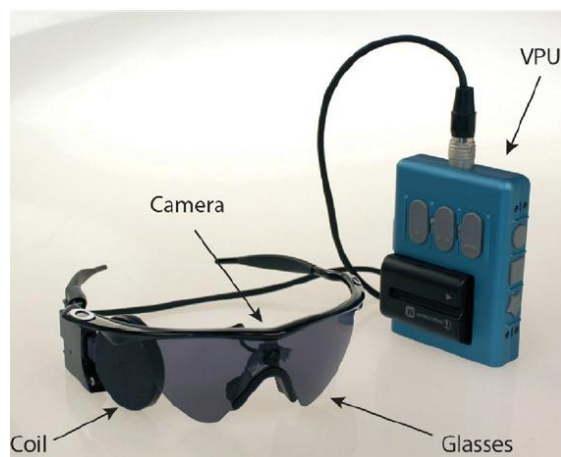
**Figure 5. Les différentes positions anatomiques où peuvent être placées les grilles de micro-électrodes d'électrodes des prothèses rétiniennes. (B) Épirétinienne. (C) Sous-rétinienne. (D) Supra-choroïdienne (Zrenner 2013).**

Pour l'instant, le seul modèle de prothèse bénéficiant de l'agrément des institutions européennes pour une utilisation hors cadre de recherche est une prothèse rétiniennne couplée à une caméra déportée (Argus II<sup>R</sup>, Second Sight Medical Products, Inc., Sylmar, CA). Le service du Professeur J.-A. Sahel, au Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-vingts, en a introduit l'utilisation en France, et c'est ainsi que nous avons pu avoir accès à des patients qui en étaient équipés, pour les étudier dans le cadre de l'une de nos études (voir étude 3). Il s'agit d'une prothèse épirétinienne, couplée à une caméra déportée. Comme l'illustrent les figures 6 et 7, ce système comporte les composants suivants : (1) un système de capture de l'image par une caméra miniature enchâssée dans une monture optique

portée par le patient ; (2) un microprocesseur externe connecté à la caméra, traitant et codant les caractéristiques de l'image captée (figure 7) ; (3) l'implant rétinien proprement dit, auquel les informations traitées par le processeur sont transmises par radiofréquences ; il est constitué d'une grille positionnée en regard de la couche des cellules ganglionnaires rétiniennes, qui renferme 60 micro-électrodes (figure 6). Les cellules ganglionnaires, activées par la prothèse, émettent des signaux électriques véhiculés au cortex visuel, où ils généreront des percepts visuels (Humayun et al. 2012).



**Figure 6.** Composants du système de prothèse rétinienne Argus II<sup>R</sup> (Second Sight Medical Products, Inc., Sylmar, CA). Une caméra déportée sur une paire de lunettes capte l'information lumineuse laquelle, une fois convertie en signal électrique, est transmise à une grille (comportant 60 microélectrodes) fixée sur la rétine. L'information sera finalement conduite vers le cerveau par le nerf optique. En haut à droite, une photo de la rétine et de l'implant qui y est fixé (adapté de Troyk et al. 2005; Humayun et al. 2012).



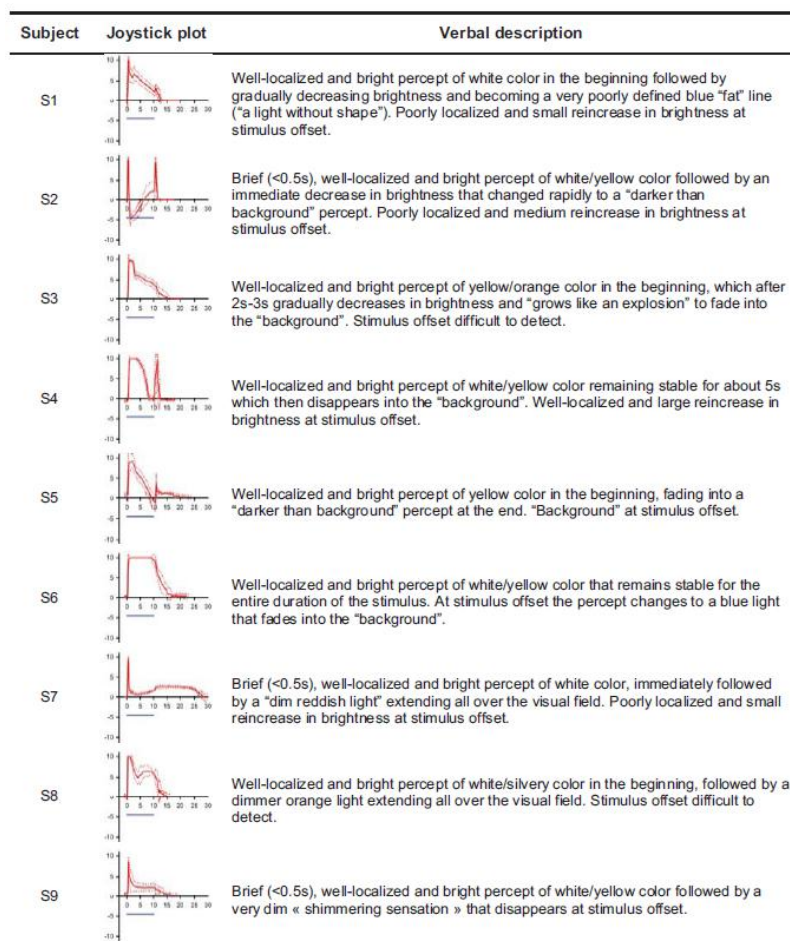
**Figure 7. Éléments externes couplés à la prothèse rétinienne Argus II<sup>R</sup>. Il s'agit d'une monture de lunettes équipée d'une caméra, et d'un processeur vidéo (VPU) qui adapte le signal produit par la caméra aux caractéristiques de la grille de micro-électrodes fixée sur la rétine (Humayun et al. 2012).**

#### 2.2.2.2. *Résultats cliniques*

##### 2.2.2.2.1. *Percepts visuels induits par la prothèse rétinienne*

Avant d'identifier les tâches que les patients sont en mesure de réaliser à l'aide de leur prothèse rétinienne, il est important de comprendre ce que les patients perçoivent lors d'une stimulation rétinienne. En premier lieu, il faut noter que l'information visuelle perçue par les patients dépend de la stimulation effectuée. Moduler la fréquence et l'amplitude de stimulation mène ainsi à des variations dans la forme, la luminosité, la taille ou la durée des perceptions (Nanduri et al. 2012). De plus, la stimulation de plusieurs électrodes à la fois peut entraîner des interférences entre les phosphènes (c'est-à-dire des sensations visuelles produites à la suite d'une stimulation non lumineuse rétinienne ou cérébrale) ce qui peut mener à une confusion des images perçues (Horsager et al. 2010, 2011). D'autre part, d'un patient à l'autre, pour une stimulation donnée, la couleur ou la persistance (c'est-à-dire la durée) de ces perceptions peut varier (Pérez Fornos et al. 2012; voir aussi figure 8). Dans le cas d'une persistance faible, les perceptions changeant rapidement, les patients pourraient

rencontrer des difficultés dans la reconstruction et l'interprétation des images proposées par le dispositif ce qui aurait un impact sur leurs performances globales.

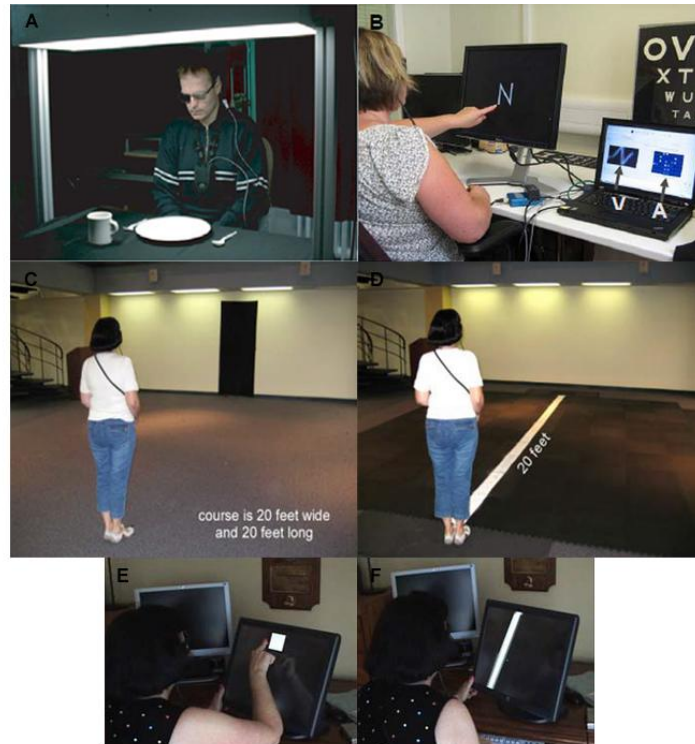


**Figure 8. Illustration de la variabilité des perceptions au sein de sujets équipés d'une prothèse rétinienne Argus II<sup>R</sup> (Pérez Fornos et al. 2012).**

#### 2.2.2.2.2. *Aptitudes fonctionnelles des sujets équipés d'une prothèse rétinienne*

A l'aide de leur prothèse rétinienne, les patients sont notamment en mesure d'identifier des fenêtres, des portes, et de suivre une ligne au sol (figure 9) ; ils sont également capables de détecter l'orientation d'un mouvement, de saisir des objets et même de reconnaître certains

objets (Humayun et al. 2009, 2012; Ahuja et al. 2011; Fujikado et al. 2011; Wilke et al. 2011; Zrenner et al. 2011; Barry et al. 2012; Stingl et al. 2013). Certains de ces patients ont aussi démontré la capacité de lire des phrases courtes basées sur des méthodes de lecture classique (Zrenner et al. 2011; da Cruz et al. 2013) ou de lecture en Braille (Lauritzen et al. 2012).



**Figure 9.** Variété des tâches que les patients équipés d'une prothèse rétinienne sont en mesure de réaliser. (A) Le sujet cherche à identifier des objets de la vie courante. (B) Le sujet réalise une tâche d'identification de lettre. (C) Le sujet cherche une porte noire dans une pièce dont les murs sont blancs. (D) Le sujet localise une cible sur écran. (E) Le sujet identifie l'orientation d'une barre sur écran (adapté de Humayun et al. 2009; Zrenner et al. 2011; da Cruz et al. 2013).

### 2.2.3. *Les dispositifs de substitution sensorielle*

La substitution sensorielle consiste en l'utilisation d'une modalité pour interpréter les informations normalement traitées par une autre modalité sensorielle (Bach-y-Rita et al.

1969). Un certain nombre de dispositifs de substitution sensorielle (DSS) ont été développés notamment dans le but de suppléer la perte de la vision via d'autres sens (Reich et al. 2012). Un des exemples les plus classiques n'est autre que l'invention de Louis Braille qui a permis de remplacer le traitement visuel de la lecture par une technique de discrimination tactile. Par la suite, d'autres dispositifs ont vu le jour, par exemple ceux permettant de représenter des informations visuelles via des stimulations tactiles sur la langue (Bach-y-Rita et al. 1998) ou des stimulations auditives (Meijer 1992; voir aussi figure 10). Ces dispositifs ont l'avantage d'être non invasifs et représentent actuellement les solutions les plus adaptées aux sujets aveugles de naissance, pour qui aucune intervention chirurgicale n'est envisageable (Collignon, Champoux, et al. 2011; Striem-Amit, Cohen, et al. 2012). Les DSS peuvent toutefois s'appliquer à tout type d'atteinte visuelle.



**Figure 10. Dispositif de substitution sensorielle « EyeMusic ». L'utilisateur porte une caméra déportée sur une paire de lunettes, qui capture l'image colorée se trouvant face à lui. L'algorithme « EyeMusic » traduit alors les informations relatives à l'image en une combinaison de notes musicales, transmises via un casque audio (Levy-Tzedek et al. 2012).**

### *3. La plasticité du système visuel*

La plasticité cérébrale est la capacité du système nerveux à modifier son organisation fonctionnelle et anatomique à la suite de l'expérience. Ces changements peuvent subvenir à la suite de divers événements, tels que le développement normal de l'organisme, l'acquisition de nouvelles compétences par le biais de « l'apprentissage », et à la suite d'un dommage au système nerveux ou d'une privation sensorielle (Bavelier and Neville 2002).

Dans le cadre de nos travaux, nous avons plus particulièrement étudié les processus de plasticité cérébrale survenant après une privation visuelle. Nous avons pour cela eu recours à des méthodes d'imagerie cérébrale par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf).

#### 3.1. Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle : observations lors de l'exécution de tâches ou au repos

Il existe plusieurs modalités d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) permettant de mettre en évidence les processus de plasticité cérébrale susceptibles de se développer à la suite d'une perte de la vision. La méthode la plus classiquement employée est l'IRMf de stimulation consistant à mesurer l'activité « Blood Oxygenation Level Dependent<sup>2</sup> » (BOLD) des régions cérébrales lors de la réalisation d'une tâche. Une deuxième

---

<sup>2</sup> L'activation cérébrale entraîne une importante augmentation du flux sanguin cérébral local (environ 50%), qui n'est pas compensée par une augmentation équivalente de la consommation en oxygène (environ 5%). La résultante de ces deux effets est une augmentation de la saturation veineuse en

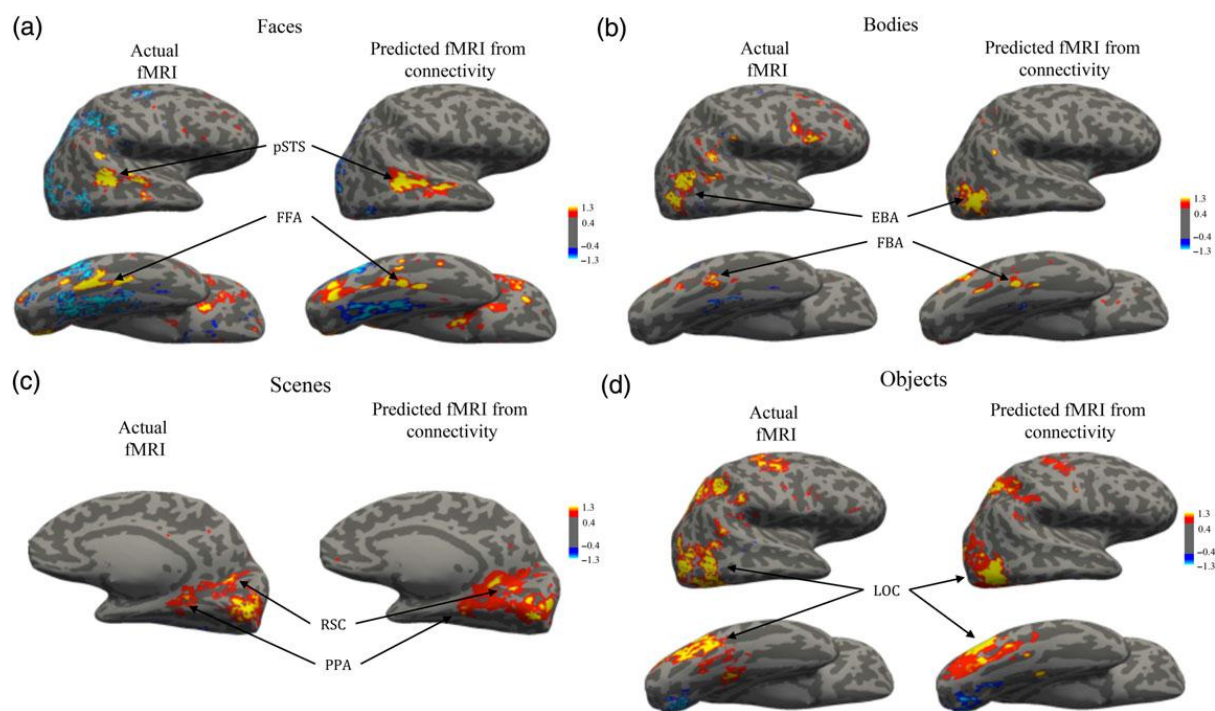


méthode IRMf – celle à laquelle nous avons eu recours dans nos travaux – repose sur l’analyse de la connectivité fonctionnelle de repos dite « resting-state functional connectivity » (Biswal et al. 1995). Cette dernière permet, sans avoir recours à une tâche particulière, d’étudier les fluctuations spontanées de l’activité des régions cérébrales. Divers auteurs ont montré que les réseaux identifiés en IRMf de repos reflètent les patterns d’activations IRMf observés lors de tâches fonctionnelles et qu’il était même possible de prédire sur la base de l’analyse de la connectivité fonctionnelle de repos, les activations de certaines régions spécialisées lors de tâches visuelles (Fox et al. 2005; Dosenbach et al. 2007; Smith et al. 2009; Cole et al. 2014; Osher et al. 2015 ; voir aussi figure 1). Enfin, il a été montré que cette approche permet d’identifier les modifications fonctionnelles associées aux processus de plasticité cérébrale (Guerra-Carrillo et al. 2014).

---

oxygène dans le territoire de drainage de l'aire activée, et donc d'une diminution de la concentration relative en deoxyhémoglobine.





**Figure 1.** Parallèle entre l'activité fonctionnelle fMRI d'un sujet lors de différentes tâches de catégorisation visuelle et prédiction de cette activité induite au moyen de l'analyse de la connectivité fonctionnelle de repos. Activité des régions impliquées dans la reconnaissance des (a) Visages (b) parties du corps (c) scènes (d) objets (Osher et al. 2015).

### 3.2. Plasticité intermodale dans la cécité congénitale ou précoce

De nombreuses observations indiquent que les sujets aveugles (notamment lorsque la cécité apparaît à la naissance ou très tôt lors du développement) présentent des capacités comparables voire supérieures à celles du sujet sain, dans la réalisation de nombreuses tâches non visuelles, confortant ainsi l'hypothèse selon laquelle des mécanismes plastiques compensatoires se développent chez ce type de sujets (Pascual-Leone et al. 2005; Merabet and Pascual-Leone 2010). C'est notamment le cas des tâches de discrimination fine de l'information tactile (Goldreich and Kanics 2003) ou de discrimination auditive des tonalités (Gougoux et al. 2004) et même des tâches attentionnelles tactiles et auditives (Collignon et al. 2006). Des capacités équivalentes ou supérieures ont également été observées dans le traitement linguistique de la parole (Niemeyer and Starlinger 1981), de la mémoire verbale

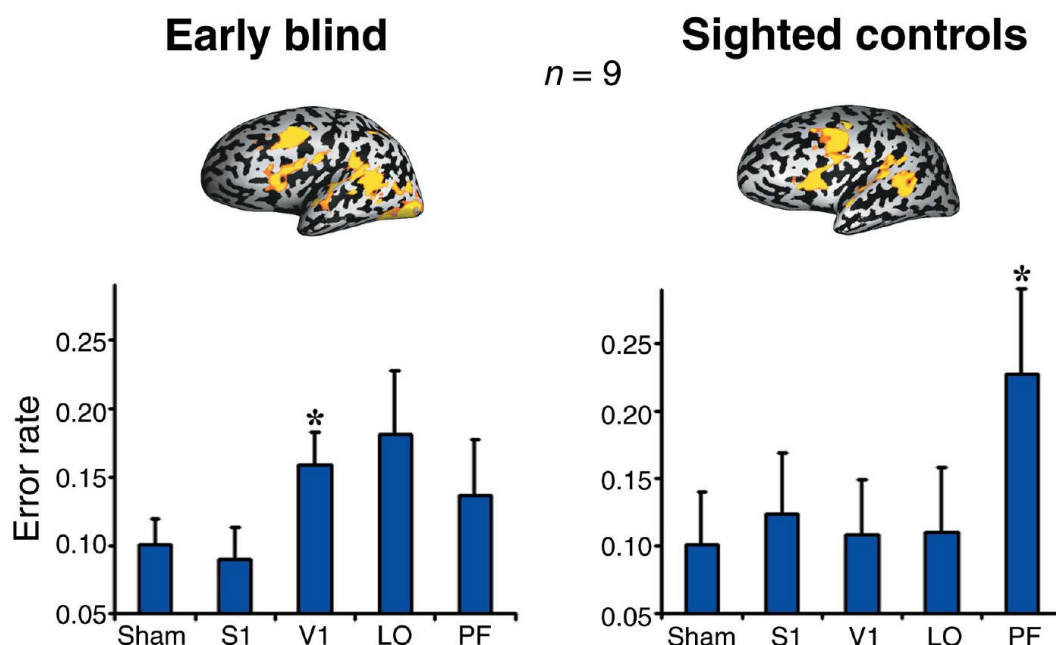
(Amedi et al. 2003; Raz et al. 2007), ainsi que dans la localisation spatiale des sons (Lessard et al. 1998; Röder et al. 1999; Gougoux et al. 2005) ou encore la navigation spatiale (Fortin et al. 2008). Plus intéressant encore, des études en IRMf ont montré qu'à la différence de ce que l'on constate chez le sujet sain, chez le sujet aveugle, la plupart de ces tâches entraîne l'activation de certaines aires visuelles, dont le cortex visuel primaire, en plus de celle des aires habituellement dévolues à leur réalisation (Amedi et al. 2003, 2007, 2010; Gougoux et al. 2005; Raz et al. 2005; Merabet et al. 2007; Collignon, Voss, et al. 2009; Renier et al. 2010; Collignon, Vandewalle, et al. 2011). Le traitement auditif spatial semble d'ailleurs plutôt recruter les aires dorsales (Renier et al. 2010; Collignon, Vandewalle, et al. 2011) alors que celui relatif à l'identification des objets tactiles ou auditifs semble plutôt impliquer les aires ventrales (Amedi et al. 2007, 2010). De plus, chez le sujet aveugle, un lien de causalité semble établi entre l'activation de ces aires visuelles et les performances liées à ces tâches (Röder et al. 2002; Amedi et al. 2003, 2004; Gougoux et al. 2005; Bedny et al. 2011). Par exemple, l'équipe du Pr. Amedi a démontré par stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) qu'une perturbation du cortex occipital de sujets devenus aveugles précocement, provoquait un taux élevé d'erreurs lors de l'accomplissement d'une tâche de génération verbale, ce qui n'est pas le cas lorsque cette technique est appliquée sur le cortex visuel du sujet sain (Amedi et al. 2004; voir aussi figure 2). Ces processus compensatoires exprimeraient une forme de plasticité « intermodale » c'est-à-dire une réorganisation neuronale adaptative qui induit la réallocation des fonctions d'une modalité sensorielle perdue auprès d'une autre modalité (Bavelier and Neville 2002; Merabet and Pascual-Leone 2010; Frasnelli et al. 2011; Ricciardi and Pietrini 2011).

Il a aussi été suggéré que la cécité puisse être néfaste au traitement de l'information par d'autres modalités sensorielles, du fait notamment que nos représentations des formes et de l'espace dépendent essentiellement de la vision (Pascual-Leone et al. 2005). Plusieurs études en IRMf de repos (voir partie 3.1) démontrent en effet que par comparaison au sujet sain, il existe chez le sujet aveugle de naissance, une diminution de la connectivité fonctionnelle aussi bien entre les aires visuelles occipitales qu'entre ces dernières et des régions somatosensorielles pariétales (Qin et al. 2013; Burton et al. 2014; Wang et al. 2014), motrices frontales, auditives et multisensorielles temporales (Liu et al. 2007; Yu et al. 2008). Cependant, certaines régions telles que les aires frontales du langage (Liu et al. 2007; Butt et

al. 2013) ou des aires associées à la mémoire ou le contrôle attentionnel (Burton et al. 2014; Qin et al. 2014; Wang et al. 2014; Striem-Amit et al. 2015) ont une plus grande connectivité fonctionnelle avec les aires visuelles du sujet aveugle de naissance. D'autre part, certains auteurs ont pu établir que lors de tâches comportementales de localisation auditive, les performances d'un aveugle de naissance n'étaient pas aussi bonnes selon que l'on distingue l'horizontalité de la verticalité (Zwiers et al. 2001; Gori et al. 2014; Voss et al. 2015), la périphérie du centre (Röder et al. 1999) ou l'espace personnel du peripersonnel (Röder et al. 2007; Collignon, Charbonneau, et al. 2009). Ainsi, plutôt que de posséder des capacités globalement supérieures ou inférieures, il semble que le sujet aveugle de naissance ait développé des processus de plasticité intermodale *de novo* (Burton 2003) qui ont entraîné des modifications structurelles et fonctionnelles spécifiques en l'absence de vision au cours du développement (Qin et al. 2013).

Ces conclusions devraient toutefois être nuancées du fait qu'une littérature croissante suggère que le système visuel du sujet aveugle est organisé d'une manière similaire à celle des sujets sains (Collignon, Voss, et al. 2009; Dormal and Collignon 2011; Dormal et al. 2012; Striem-Amit, Dakwar, et al. 2012; Striem-Amit et al. 2015). De plus, certains auteurs soutiennent l'idée selon laquelle le cerveau ne comporte pas des aires « sensorielles » mais « fonctionnelles » ; de ce fait, les régions cérébrales seraient spécifiques à la tâche réalisée et ne dépendraient pas intrinsèquement de la modalité qui leur permettrait d'assurer leur fonction (Amedi et al. 2001; Pascual-Leone and Hamilton 2001; Reich et al. 2012). Dans cette démarche, il a été établi que de nombreuses régions, autrefois considérées comme purement visuelles, pouvaient être sollicitées par différentes modalités chez l'aveugle de naissance, notamment via des techniques de substitution sensorielle (voir partie 2.2.3). Parmi ces régions fonctionnelles, on retrouve notamment celles des nombres (NFA), des lettres (VWFA), de la reconnaissance d'objets (LOC), de la localisation spatiale (gyrus occipital moyen), du mouvement (MT), ou celles de la reconnaissance des parties du corps (EBA) (Ptito et al. 2009; Renier et al. 2010; Collignon, Vandewalle, et al. 2011; Reich et al. 2011; Striem-amit et al. 2011; Striem-Amit, Cohen, et al. 2012; Striem-Amit and Amedi 2014; Abboud et al. 2015).

Par ailleurs, de nombreuses questions restent ouvertes quant aux conditions nécessaires à l'apparition de ce type de plasticité cérébrale : la présence d'une fonction visuelle au cours du développement constitue-t-elle un obstacle au développement de ces aptitudes intermodales ? Doit-on considérer qu'il existe une période critique à la suite de laquelle le système visuel n'est plus en mesure de se modifier ou une réorganisation du cerveau se produit-elle à la suite d'une perte tardive de vision ? Nous tenterons de trouver des réponses à ces questions dans le prochain chapitre de cette thèse.



**Figure 2.** Taux d'erreur de sujets précocement aveugles et de sujets sains lors d'une tâche de génération verbale, en fonction des sites de stimulation par TMS. Chez le sujet aveugle, des stimulations magnétiques transcrâniennes répétées (rTMS) sur V1 gauche provoquent un taux d'erreur plus élevé (\*  $p < 0.05$ ) que dans la condition de stimulation du cortex frontal moyen (« sham ») ou du cortex somatosensoriel primaire droit (S1). Chez le sujet sain, en revanche, seule la rTMS sur le cortex préfrontal droit (PF) entraîne un taux d'erreur plus important (\*  $p < 0.05$ ) qu'à la suite de stimulation du sham ou de S1. Les cerveaux en trois dimensions représentent, pour chacun des groupes de sujets, l'activité des régions cérébrales activées par IRMf lors de la tâche de génération verbale ( $p < 0.05$  corrigé par un test de comparaisons multiples). Il est ainsi possible d'identifier chez le sujet aveugle, une activation de V1 par IRMf en adéquation avec le taux d'erreur plus important constaté à la suite de la stimulation de cette même région (Amedi et al. 2003, 2004).

### 3.3. Période critique ou sensible pour la plasticité du système visuel

La période critique de plasticité du système visuel est traditionnellement définie par la période de développement durant laquelle le système visuel peut être modifié et dont l'expérience (par exemple la privation visuelle) va entraîner des changements structurels et fonctionnels qui s'installeront sur la durée (Bavelier and Neville 2002). Dans la littérature récente, le terme de « période critique » est cependant progressivement remplacé par le terme de « période sensible » (Lewis and Maurer 2005). Ce terme, moins restrictif, évoque une période durant laquelle le système visuel est particulièrement affecté par l'expérience sensorielle mais n'exclut pas des capacités plastiques en dehors de cette période (Voss 2013). Chez l'homme, les différentes aires visuelles n'ont pas toutes des périodes plastiques de même durée ; ainsi, plus les aires visuelles se situent à un niveau de traitement hiérarchique élevé, plus la période de potentiel plastique est longue (Lewis and Maurer 2005; Daw 2006).

Si l'absence de vision durant cette période du développement de l'individu conduit à une importante réorganisation fonctionnelle du système visuel, l'étude seule de la pathologie cécitante congénitale ne nous permet de préjuger de l'impact de cette période critique ou sensible sur le potentiel plastique du système visuel humain. Pour cela, il est aussi nécessaire d'étudier la plasticité du système visuel chez des sujets qui ont bénéficié de vision au cours du développement.

#### *3.3.1. Existe-t-il un remaniement plastique du système visuel lors d'une privation visuelle temporaire chez le sujet voyant ?*

Pour clarifier cette question, diverses études ont été conduites chez le sujet voyant dont les yeux ont été bandés sur une durée de 5 jours (Pascual-Leone and Hamilton 2001; Merabet et al. 2008). Ces études ont montré qu'à la suite des 5 jours, une activité BOLD se produit dans le cortex visuel lorsque que les sujets accomplissent des tâches auditives ou tactiles, alors que cette activité cérébrale est absente dans des conditions d'observation habituelles (figure 3). De manière plus intéressante encore, il s'avère que l'utilisation de rTMS sur le cortex visuel de sujets sains aux yeux bandés, et ayant suivi un entraînement à la lecture du Braille, altère les

capacités acquises à reconnaître les lettres en Braille, ce qui n'est pas le cas chez les sujets contrôles (Merabet et al. 2008). Enfin, 24 heures après le retour à une vision normale, cet effet disparaît (figure 3). Ce type de plasticité extrêmement rapide et réversible ne reflète probablement pas la mise en place de nouvelles connexions mais plus vraisemblablement la levée d'une inhibition de mécanismes intermodaux préexistant, permettant à une aire de recevoir des afférences provenant d'autres modalités (Pascual-Leone and Hamilton 2001; Pascual-Leone et al. 2005; Merabet et al. 2008). En opposition à la plasticité intermodale *de novo* qui se développe à la suite d'une perte définitive d'une modalité sensorielle, Burton propose ainsi que ces mécanismes présentés chez le sujet voyant résultent de « l'expression de la physiologie normale » habituellement masquée en présence de vision (Burton 2003).

Pour les travaux conduits dans la préparation de cette thèse, nous avons choisi d'étudier les atteintes visuelles apparues après la période développementale. Cela devait nous permettre de déterminer l'impact d'une vision normale durant la période dite « critique » du développement, sur les potentialités plastiques du système visuel à l'âge adulte ; nous avons ainsi sélectionné des sujets devenus tardivement aveugles, ou ayant souffert tardivement d'une perte visuelle sectorielle.

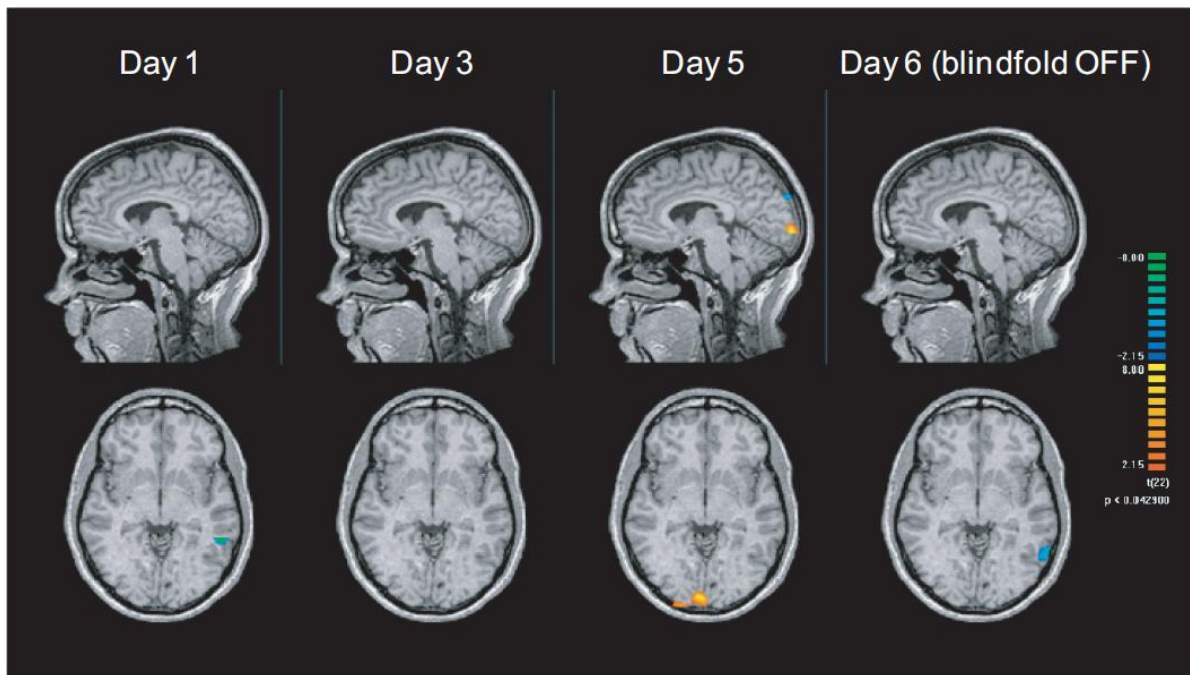


Figure 3. Maps des différences d'activité IIRMF ( $p < 0.05$  corrigé par des tests de comparaison multiple) contrastant des sujets dont les yeux ont été bandés pendant une durée de 5 jours et des sujets voyants contrôles alors qu'ils réalisent une tâche tactile de Braille. Les deux groupes ont subi un entraînement intense à la lecture du Braille. Au jour 5, une activité de V1 est identifiable, celle-ci disparaît au 6<sup>ème</sup> jour à la suite de la suppression du masquage visuel (Merabet et al. 2008).

### 3.3.2. Plasticité du système visuel dans la cécité tardivement acquise

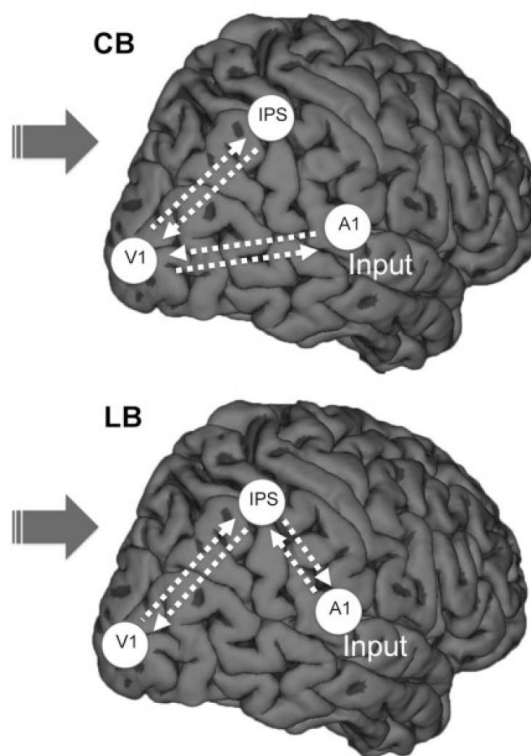
A la différence des individus présentant une cécité congénitale ou précoce, au sujet desquels il existe une littérature abondante sur la réorganisation de nombreuses aires visuelles et son impact sur leurs aptitudes fonctionnelles (voir partie 3.2), les études sur les aveugles tardifs sont moins nombreuses et ne permettent pas toujours de dégager un consensus.

### *3.3.2.1. Implication de la modalité auditive*

Il a tout de même été établi que les aveugles tardifs démontraient une activation de certaines aires occipitales lors de tâches de discrimination (Kujala et al. 1997) ou de localisation (Voss et al. 2006, 2008; Collignon et al. 2013) des sons ou de reconnaissance de la voix (Holig et al. 2014). Cependant, à la différence des observations faites chez des sujets aveugles de naissance, on ne trouve pas chez les aveugles tardifs, l'activation de certaines régions visuelles ou certaines préférences hémisphériques par exemple l'activation du cuneus, ou la spécificité de l'hémisphère droit pour les aires visuelles dorsales (Collignon et al. 2013). L'équipe du Pr. Collignon propose ainsi des modèles distincts d'interactions entre les régions cérébrales pour expliquer les différences observées entre les deux groupes de patients ; l'activité des régions auditives résulterait d'une connexion directe entre les aires visuelle et auditive primaires chez l'aveugle de naissance alors que ces deux aires auraient un lien indirect via des afférences provenant des aires pariétales chez l'aveugle tardif (Collignon et al. 2013; voir aussi figure 4). Ces observations soulignent l'importance à cet égard de l'expérience visuelle au cours des périodes critiques ou sensibles du développement de l'individu.

Par ailleurs, chez le sujet aveugle tardif, l'activation de ces aires occipitales ne semble pas particulièrement associée à de meilleures performances dans des fonctions non-visuelles (Voss et al. 2006; Collignon et al. 2013). Il apparaît que l'activité des régions visuelles ventrales s'accompagnent même parfois de moindres performances (Voss et al. 2008). Ces observations nous amènent à nous interroger sur l'existence d'éventuels effets délétères des processus de plasticité intermodale, chez l'aveugle tardif également. On relèvera à cet égard que certaines études ont identifié qu'à l'instar des aveugles précoces, les aveugles tardifs présentent des capacités auditives spécialisées supérieures à celles des sujets sains (Voss et al. 2004; Fieger et al. 2006).



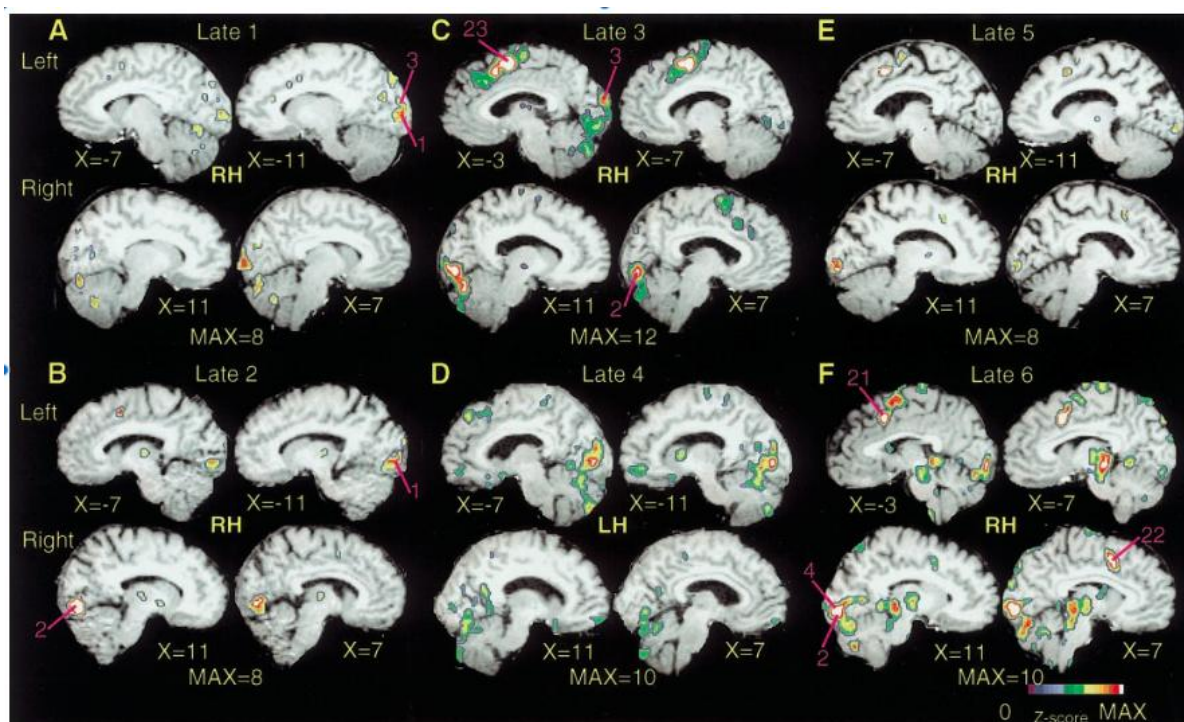


**Figure 4.** Schéma représentant l'organisation du transfert de l'information auditive vers V1 chez les sujets aveugles de naissance (CB) ou tardifs (LB). V1 : cortex visuel primaire. IPS : sulcus intrapariétal. A1 : aire auditive primaire. Chez les sujets CB, V1 a des interactions directes avec A1 et IPS. Chez les sujets LB, les interactions entre V1 et A1 sont assurées de manière indirecte par le biais de IPS (Collignon et al. 2013).

#### 3.3.2.2. *Implication de la modalité tactile*

Des études sur la lecture tactile Braille ou de lettres en relief ont aussi été menées chez le sujet aveugle tardif. Elles révèlent essentiellement des activations d'aires visuelles extrastriées (Cohen et al. 1999; Burton, Snyder, Conturo, et al. 2002; Sadato et al. 2002, 2004) ainsi que l'activation parallèle du cortex visuel primaire (Büchel et al. 1998; Burton, Snyder, Conturo, et al. 2002; Burton et al. 2006; voir aussi figure 5). Cependant, une étude par TMS n'a pas permis d'établir de lien entre ces activations des aires visuelles et les performances lors de la réalisation de la tâche de Braille chez le sujet aveugle tardif (Cohen et al. 1999) à la différence de ce qui avait pu être établi pour l'aveugle précoce (Amedi et al. 2004). Ces observations sont d'autant plus intéressantes que, comme nous l'avons vu dans la partie 3.3.1, les sujets

sains dont les yeux ont été bandés pendant 5 jours présentent pour leur part une altération de la lecture Braille à la suite d'une perturbation du cortex visuel par TMS (Merabet et al. 2008). Sadato et son équipe observent chez des sujets aveugles tardifs naïfs au Braille, une activation des aires visuelles extrastriées (Sadato et al. 2004). Ainsi, il est possible que l'activation de ces régions ne reflète pas chez le sujet aveugle tardif, des aptitudes fonctionnelles pour la lecture Braille mais uniquement l'utilisation de la modalité tactile. Il est aussi concevable qu'à l'image du sujet sain, des mécanismes préexistant se renforcent à la suite de la perte tardive de la vision, et perdurent sur le long-terme (Pascual-Leone et al. 2005). Il a aussi été démontré que chez le sujet aveugle tardif, la perception tactile de différents types d'objets s'accompagne d'une activation des aires visuelles fonctionnelles associées à ces objets (par exemple FFA pour des visages touchés avec la main) ; ce n'est pas le cas chez le sujet aveugle de naissance, ce qui suggère que chez le sujet aveugle tardif des mécanismes d'imagerie visuelle sous-tendent la reconnaissance d'objets par le tact (Goyal et al. 2006). Il est cependant peu probable, que ces mécanismes puissent expliquer les différences trouvées entre les sujets aveugles tardifs et voyants qui, tous deux développent des mécanismes d'imagerie mentale visuelle associés aux objets touchés.



**Figure 5.** Maps d'activations IRMf individuelles de 6 sujets aveugles tardifs lors de la réalisation d'une tâche de lecture de Braille. On peut identifier une activation des aires visuelles (V1 et extrastriées) chez la majorité des sujets (Burton et al. 2002).

### 3.3.2.3. Implication du langage

Comme nous l'avons vu précédemment plus haut (partie 3.2), les études conduites chez les sujets précocement aveugles ont mis en évidence une activation des aires visuelles au cours de tâches de langage, et montré que cette activité reflétait une implication fonctionnelle dans la réalisation de telles tâches (Amedi et al. 2003, 2004; Burton et al. 2003; Bedny et al. 2011). Les résultats des études conduites chez les aveugles tardifs sont en revanche peu clairs pour ce qui est de l'implication de ces régions dans le traitement du langage. Lors d'une tâche sémantique consistant à associer des verbes à des noms entendus, il est apparu qu'autant les aveugles de naissance que tardifs présentent des activations de diverses aires visuelles, notamment V1 (Burton, Snyder, Diamond, et al. 2002; voir aussi figure 6) ; en revanche, cela n'a pas été observé lors de la réalisation d'une tâche phonologique ; ces observations soutiennent donc l'existence d'un lien entre les activations des aires visuelles et la nature

sémantique de la tâche (Burton et al. 2003). Les auteurs ont par ailleurs suggéré que l'activité de V1 lors de la tâche sémantique pourrait provenir du fait que tous les sujets avaient préalablement réalisé un apprentissage de lecture Braille (Burton, Snyder, Diamond, et al. 2002). Dans une autre étude sémantique, des sujets aveugles de naissance et tardifs devaient écouter puis répondre à une question concernant différents types de phrases (sensées versus dénuées de sens) (Bedny et al. 2012). Lors de la phase d'écoute, une activation de V1 est identifiée chez les sujets aveugles de naissance mais ne l'est pas chez des sujets aveugles tardifs (Bedny et al. 2012; voir aussi figure 7). Lors de la phase de préparation à la réponse, une activité fovéale-péricalcarine de V1 est identifiée au sein des deux groupes de patients, et ce, indépendamment de la nature des phrases lues (c'est-à-dire sensées ou dénuées de sens ; figure 7). Les auteurs ont suggéré que, dans ce contexte, l'activité de V1 chez les sujets aveugles tardifs est liée à des mécanismes attentionnels indépendants du caractère linguistique de la tâche. Bedny et son équipe estiment donc que le recrutement du cortex visuel lors de tâches linguistiques dépend de manière déterminante de l'âge où la cécité s'est installée (Bedny et al. 2012).

Notons par ailleurs, que quelques rares études identifient une activité significative des régions de V1 (hémisphère droit) chez des sujets aveugles tardifs, entraînés à la compréhension du langage rapide (Dietrich et al. 2013a, 2013b). Ces études suggèrent que le cortex visuel primaire de sujets aveugles tardifs peut jouer un rôle fonctionnel dans le traitement des fonctions du langage.

Le manque de concordance entre les observations rapportées dans ces diverses études pourrait provenir de l'inhomogénéité des modes d'installation de la perte de vision chez les sujets étudiés. En effet, la progressivité de la perte de vision (telle qu'on l'observe dans une rétinopathie pigmentaire), ou sa soudaineté (accidentelle, par exemple), ainsi que les caractéristiques campimétriques des déficits progressifs, pourraient influencer sur les processus de réorganisation du cortex visuel (Bedny et al. 2012; Butt et al. 2013).

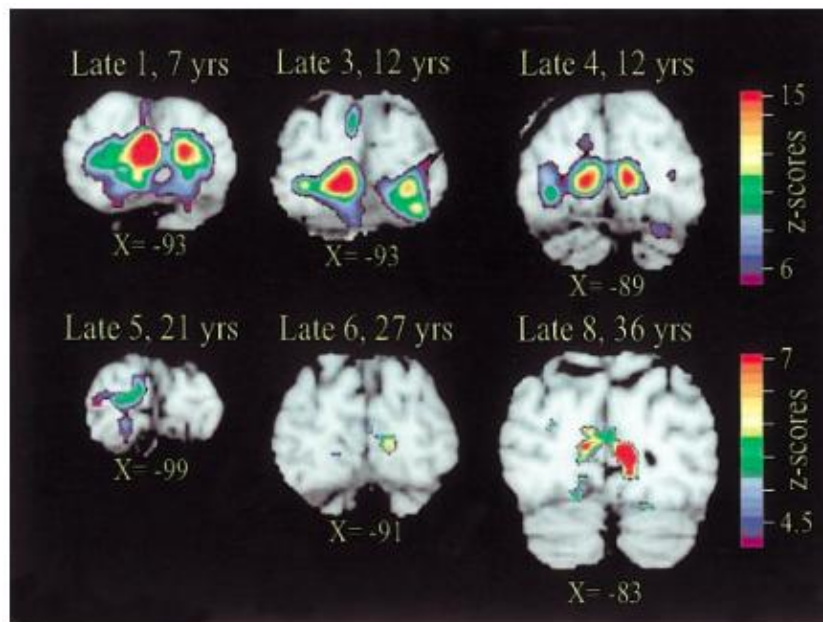


Figure 6. Activité IRMf individuelle chez 6 sujets aveugles tardifs lors d'une tâche sémantique de langage. Une activation de V1 est indétectable chez tous ces sujets (Burton, Snyder, Diamond, et al. 2002).

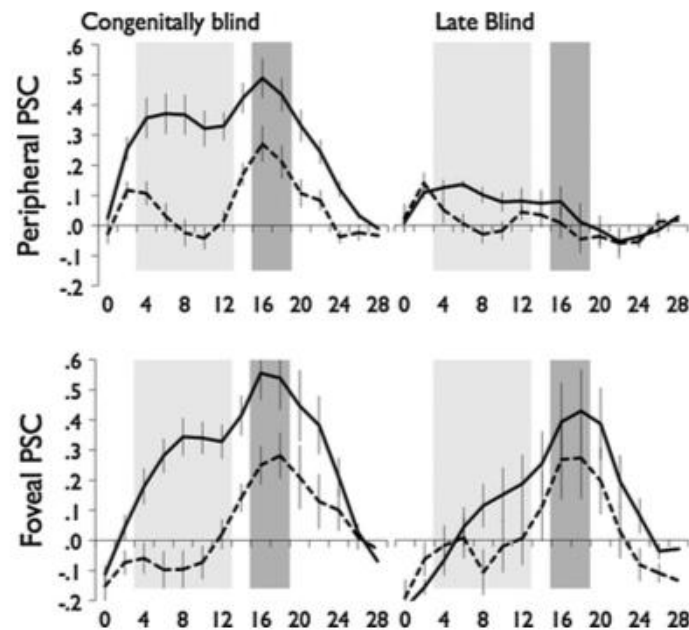


Figure 7. Importance du changement de signal dans les régions périphérique ou fovéale de V1 de sujets aveugles de naissance ou tardifs lors d'une tâche de langage (PSC ; Pourcentage de changement du signal)

par rapport au signal de repos). L'axe des abscisses représente le temps (secondes), celui des ordonnées le niveau de PSC. Les lignes continues et discontinues représentent respectivement l'écoute de phrases sensées et insensées. L'aire grise claire indique la période d'écoute des phrases. L'aire grise foncée indique la période à l'issue de laquelle les sujets doivent répondre à la question concernant ces phrases. Chez les aveugles de naissance, le PSC des régions fovéales et périphériques de V1 est majoré lors des périodes d'écoute et de préparation à la réponse. Chez les sujets aveugles tardifs, seul le PSC des régions fovéales de V1 est majoré lors de la période de préparation à la réponse (Bedny et al. 2012).

### 3.4. Plasticité du cortex visuel primaire dans les déficits tardivement acquis du champ visuel central ou périphérique

Pour identifier les processus de plasticité propres aux régions de V1 assurant les représentations visuelles soit centrale soit périphérique, il est particulièrement intéressant d'étudier en IRMf l'activité cérébrale des sujets privés des parties correspondantes du champ visuel (voir chapitre 2 sur les déficits visuels). A ce jour, peu d'études ont été consacrées au sujet, et de plus leurs informations sont parfois contradictoires.

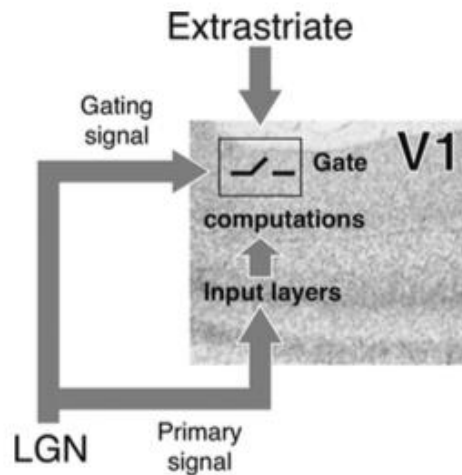
Chez des patients atteints de déficit du champ visuel périphérique dû à une rétinopathie pigmentaire, il a été établi que le niveau d'activation intermodale de V1 lié à des tâches tactiles est proportionnel à la gravité du déficit visuel (Cunningham et al. 2011, 2015). A l'inverse, d'autres études portant également sur des déficits visuels périphériques, mais produits par une affection différente (il s'agissait de glaucome), ont mis en évidence une réduction de l'activité IRMf des régions de V1 afférentées et désafférentées (Qing et al. 2010; Dai et al. 2013). Les auteurs de la première étude ont observé que, chez des sujets souffrant de glaucome, l'activité IRMf de V1 afférentée est moindre lorsque l'œil le plus touché est stimulé, et cela bien que l'aire centrale du champ visuel semble au premier abord relativement préservée (Qing et al. 2010). Les auteurs de la seconde étude ont montré une altération de la connectivité fonctionnelle de repos entre la région V1 périphérique désafférentée (par positionnement des régions d'intérêt sur les parties antérieures du sulcus calcarin) et des aires visuelles supérieures chez ce même type de sujets (Dai et al. 2013).

Les données de la littérature sur les patients atteints de déficit visuel central consécutif à une dégénérescence maculaire, sont également conflictuelles. En effet, les résultats de l'équipe de Baker – portant toutefois sur un nombre limité de patients – suggèrent que V1 centrale, désafférentée répond aux stimuli visuels présentés en périphérie du champ visuel (Baker et al. 2005, 2008), ce qui reflèterait une réorganisation du système visuel de ces patients. A l'inverse, l'équipe de Baseler n'a pas été en mesure d'identifier une réorganisation de l'aire centrale désafférentée en réponse à des stimuli périphériques, et ce, malgré un nombre de sujets plus conséquent (Baseler et al. 2011).

D'autres équipes ont étudié des sujets avec atteinte champ visuel central et d'autres avec atteinte périphérique, lors d'une tâche visuelle passive ou au contraire nécessitant une participation active (Masuda et al. 2008, 2010). Masuda et son équipe ont identifié par IRMf une activation des régions visuelles désafférentées autant chez les patients avec atteinte visuelle central que périphérique, mais uniquement lorsqu'une participation active des sujets était sollicitée, et non lorsqu'ils réalisaient une tâche visuelle passive (Masuda et al. 2008, 2010). Les auteurs expliquent leurs résultats par un démasquage de signaux de rétroaction extrastris, dans des structures préexistantes dans V1, et lesquelles en l'absence de signaux de « gating<sup>3</sup> » des corps géniculé latéraux, produisent tout de même une réponse BOLD (voir figure 8). En résumé, les études sur les déficits du champ visuel central ou périphérique utilisent des méthodologies et des échantillons de sujets très disparates, ce qui nous empêche de statuer de manière claire sur le comportement plastique de V1 centrale et V1 périphérique.

---

<sup>3</sup> Les signaux de « gating » (c'est-à-dire d'ouverture ou de fermeture) permettent de contrôler l'entrée de signaux extrastris au sein de V1.



**Figure 8. Modèle du circuit de V1 expliquant l'activité BOLD équivalente chez les sujets atteints de dégénérescence maculaire et ceux atteints de rétinopathie pigmentaire. Des signaux primaires (« primary signal ») provenant du corps genouillé latéral (CGL) se projettent sur des couches de V1. Le CGL émet en parallèle un signal de « gating » (c'est-à-dire d'ouverture/fermeture) qui permet de contrôler l'entrée de signaux extrastrisés. Quand une image de contraste trop faible est transmise de la rétine au CGL, les signaux primaires émis par le CGL correspondent à du bruit. Ainsi, le signal de « gating » empêche une interaction entre ce bruit dans V1 et les signaux extrastrisés. Lorsque l'information envoyée par la rétine est de contraste suffisant, les signaux primaires sont adéquats, et le signal de « gating » permet une interaction entre V1 et les signaux extrastrisés. Dans le cas d'un déficit rétinien, les signaux primaires et de « gating » sont absents. En l'absence de signal de « gating », une interaction se produit entre les signaux extrastrisés et V1, en dépit de la qualité de signaux primaires provenant du CGL. Selon ce modèle, les signaux extrastrisés sont responsables de la réponse BOLD identifiable dans les régions désafférentées de V1, chez les deux types de patients (Masuda et al. 2010).**



## ***B. Contributions expérimentales***

### ***1. Étude 1 : No sensitive period for increased functional connectivity between language and visually-deprived areas in late blindness and even partial blindness***

Plusieurs études ont montré que chez le sujet atteint de cécité congénitale ou précoce, les aires visuelles dont V1 s'activaient lors de tâches liées au langage, et que ces aires jouaient un rôle fonctionnel dans la réalisation de ces tâches (Burton, Snyder, Diamond, et al. 2002; Amedi et al. 2003, 2004; Burton et al. 2003; Azulay et al. 2009; Bedny et al. 2011). Cependant, dans les études portant sur le sujet atteint de cécité tardive, ces éléments sont assez contradictoires. Lors de tâches impliquant l'écoute et la génération de mots, Burton et son équipe ont montré que V1 ainsi que des parties des gyri lingual et fusiforme étaient activées en plus des aires auditives et du langage autant chez le sujet atteint de cécité congénitale que chez celui atteint de cécité tardive (Burton, Snyder, Diamond, et al. 2002). En revanche, lors d'une tâche d'écoute de phrases sensées à la différence des phrases dénuées de sens, l'équipe de Bedny n'a observé de telles activations que chez le sujet atteint de cécité congénitale, le sujet atteint de cécité tardive n'en présentant pas (Bedny et al. 2012). Ces observations suscitent des interrogations sur la possibilité qu'un processus de plasticité intermodale entre les systèmes de vision et du langage surviennent chez l'adulte, c'est-à-dire au-delà d'une période « sensible » (Bavelier and Neville 2002; Lewis and Maurer 2005; Bedny et al. 2012). En outre, l'on ne sait non plus ce que pourrait être l'impact d'une persistance de vision résiduelle, sur le développement d'un tel processus plastique : la persistance d'une certaine vision empêcherait-elle la survenue de cette réorganisation fonctionnelle ? L'exploration de telles situations serait-elle susceptible de nous conduire à redéfinir nos conceptions des périodes « sensibles » ?

Pour répondre à ces importantes questions, nous avons entrepris d'étudier par IRMf de repos, la connectivité fonctionnelle de l'aire de Broca avec les autres régions du cerveau, dans deux groupes de patients atteints de rétinopathie pigmentaire (voir partie 2.1.2), le premier réunissant des sujets avec atteinte visuelle partielle (ils ont un champ visuel résiduel tunnelaire, d'un diamètre de 10 à 20 degrés), l'autre comprenant des sujets totalement aveugles (ou pour certains ne gardant qu'une difficile perception lumineuse). Ces deux groupes étaient particulièrement homogènes, en termes d'étiologie et d'étendue du déficit visuel. Un troisième groupe de sujets - normaux - a été inclus, pour comparaison.

Nous avons pu observer des différences significatives<sup>4</sup> entre les groupes de sujets pour la connectivité fonctionnelle entre l'aire de Broca et les régions désafférentées de V1 (c'est-à-dire V1 périphérique pour les sujets avec vision tunnelaire résiduelle, et l'ensemble de V1 pour les sujets aveugles) ainsi qu'entre l'aire de Broca et d'autres aires visuelles, extrastriées.

Ces observations indiquent qu'un processus de plasticité cérébrale entre les systèmes du langage et de la vision a pu se développer à l'âge adulte, et qu'en outre que sa survenue n'a pas été freinée par la persistance d'une certaine vision résiduelle. Elles apportent un complément essentiel au débat sur les théories de la période sensible. De plus, les résultats obtenus contribuent à mieux définir les facteurs qui régissent le développement de tels processus plastiques, l'étendue des changements observés entre l'aire de Broca et les aires visuelles dépendant spécifiquement de la localisation du déficit visuel.

---

<sup>4</sup>  $P < 0.05$  ; corrigé par des tests de comparaison multiple. Comparés aux sujets sains.

## Title

**No sensitive period for increased functional connectivity between language and visually-deprived areas in late blindness and even partial blindness.**

## Authors

Norman Sabbah,<sup>1-4</sup> Colas N. Authié,<sup>1-4</sup> Nicolae Sanda,<sup>1-4</sup> Saddek Mohand-Saïd,<sup>1-4</sup> José-Alain Sahel,<sup>1-4,6-7</sup> Avinoam B. Safran,<sup>1-4,8</sup> Christophe Habas,<sup>1-3,5</sup> Amir Amedi<sup>1-3,9-11</sup>

## Affiliations

<sup>1</sup>Sorbonne Universités, UPMC Université Paris 06, UMR S968, Institut de la Vision, Paris, F-75012, France

<sup>2</sup>INSERM, U968, Institut de la Vision, Paris, F-75012, France

<sup>3</sup>CNRS, UMR 7210, Institut de la Vision, Paris, F-75012, France

<sup>4</sup>Centre d'investigation clinique, Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts, INSERM-DHOS CIC 1423, Paris, F-75012, France

<sup>5</sup>Centre de neuroimagerie, Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts, Paris, F-75012, France

<sup>6</sup>Institute of Ophthalmology, University College of London, United Kingdom

<sup>7</sup>Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild, Paris, France

<sup>8</sup>Department of Clinical Neurosciences, Geneva University School of Medicine, Geneva, Switzerland

<sup>9</sup>Department of Medical Neurobiology, The Institute for Medical Research Israel-Canada, Faculty of Medicine, The Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem 91220, Israel.

<sup>10</sup>The Edmond and Lily Safra Center for Brain Sciences (ELSC), The Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem 91220, Israel.

<sup>11</sup>The Cognitive Science Program, The Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem 91220, Israel.

## **Running title**

Late visual loss affects language-visual FC

## **Keywords**

Cerebral reorganization, partial visual loss, resting-state fMRI, retinitis pigmentosa

## **Abbreviations**

FC: functional connectivity

RP: retinitis pigmentosa

fMRI: functional magnetic resonance imaging

## **Abstract**

**In the congenitally blind, visual areas can switch from vision to language processing. However, it remains unclear whether this plasticity can remain after the end of the sensitive period such as in late blindness and severe visual loss. This study compared the resting-state functional connectivity (FC) of retinotopic and language areas in two unique homogeneous groups of late visually-deprived subjects: (1) fully blind individuals suffering from retinitis pigmentosa (RP), (2) RP subjects without a visual periphery but preserving central “tunnel vision”, both of which were contrasted with sighted controls. There was increased FC in Broca's area with the visually-deprived areas; namely, the peripheral V1 for individuals with tunnel vision and both the peripheral and central V1 for fully blind individuals. These findings suggest that FC can develop in the adult brain between the visual and language systems. These changes start in the deprived areas and, as the disease and sensory deprivation progress, they increase in size (involving both foveal and peripheral V1) and strength (from negative to positive FC). These observations support that massive plasticity between remote systems that have completely different tasks can still occur in the adult brain following not only total but also partial visual deprivation.**

## Introduction

The inferior frontal language (Brodmann area (BA) 44-45, pars triangularis and opercularis) and visual areas are directly connected through the superficial part of inferior fronto-occipital fascicle (Sarubbo *et al.*, 2013). However, functional magnetic resonance imaging studies have shown that the relationship between the language and visual areas varies according to the presence or absence of visual function. For instance, during an abstract word recall task, sighted individuals exhibited strong visual area deactivation alongside activation of language-specific regions (Azulay *et al.*, 2009). In congenitally blind subjects, however, several groups have reported a strong activation of the early visual cortex in addition to the classical language areas (e.g. Broca's area) during both verbal memory (Amedi *et al.*, 2003; Azulay *et al.*, 2009) and language-related verb generation tasks (Amedi *et al.*, 2003; Burton *et al.*, 2003; Burton, a Z. Snyder, *et al.*, 2002). Activations of visual areas also play a functional role in both semantic memory and generation tasks in that blind individuals showing strong recruitment of V1 also demonstrated superior performance in such processes (Amedi *et al.*, 2003; Raz *et al.*, 2005). Furthermore, language-related early visual cortex activity made a key contribution to the task in the congenitally blind but not in sighted individuals, which is one of the very few examples of a causal relationship indicative of cross-modal plasticity in the blind (Amedi *et al.*, 2004). Bedny *et al.*'s recent pioneering study using a variety of well-controlled language tasks showed that activity in the visual (essentially left) areas actually reflected complex language processing in the congenitally blind. They suggested that there was a critical period for this recruitment, as no such activation was found in the late blind (Bedny *et al.*, 2011, 2012).

One of the most intriguing questions concerning this task switching plasticity is whether there are critical periods for its development. In other words, do only congenitally blind individuals develop this type of early visual cortex recruitment for language and memory? Or can it also occur in the late blind? This issue goes beyond the field of blindness and inquires whether such task switching can only occur during critical or sensitive periods or whether some traces and mechanisms for this ability are present even in the adult brain (Bavelier and Neville, 2002; Bedny *et al.*, 2012; Sadato *et al.*, 2002). This has implications

for rehabilitation especially in the context of stroke since the loss of a specialized area requires another area to take over the missing function (Pascual-Leone *et al.*, 2005). It also remains unclear whether visual deprivation needs to be complete for such plasticity to emerge or whether some changes can start even in the presence of residual vision (Cunningham *et al.*, 2014). Finally, little is known about the large-scale anatomical and functional changes that might support such radical task-switching brain plasticity.

The current literature provides somewhat conflicting observations on these questions. Burton *et al.* (2002) found that when listening to words, both congenitally and late blind subjects exhibited bilateral activation of the visual cortex regions in addition to language and auditory areas (Burton, a Z. Snyder, *et al.*, 2002). By contrast, Bedny *et al.* 2012 found that only the congenitally blind - and not the late blind - showed an increased response in V1 to heard sentences as compared to backwards speech. They concluded that recruitment of the visual cortex for language processing depends critically on the age of blindness onset (Bedny *et al.*, 2012). Thus even in very recent research it remains unclear whether visual cortex activation by language is affected by previous visual experience in the blind.

The analysis of resting-state functional connectivity constitutes a rich, accurate approach to studying brain function and brain large-scale connectivity (Fox and Greicius, 2010; Smith *et al.*, 2009) as demonstrated as part of the human connectome project (Hodge *et al.*, 2015). One such study recently found that connectivity can predict fMRI responses to several visual categories (Osher *et al.*, 2015). Resting-state fMRI can also be used to detect interactions between specific language regions such as Broca's area and the visual cortex. Liu and colleagues found specific increased functional connectivity between the inferior frontal triangular gyrus (part of BA 44, 45, 47) including Broca's area and several ipsilateral occipital visual areas in the congenitally blind as compared to sighted subjects (Liu *et al.*, 2007). Striem-Amit *et al.* (2015) recently studied the same types of populations and found that central V1 was more tightly connected to language areas whereas peripheral V1 was linked to spatial attention and control networks in the congenitally blind as compared to a sighted group (Striem-Amit *et al.*, 2015). Butt *et al.* (2013) also analyzed the brain resting-state in a heterogeneous population of blind subjects, and suggested that long-range FC between

Broca's area and V1 could be explained by the age of blindness onset; however, variability in visual conditions (e.g. age onset of vision loss, cause of the disease, visual field location of the scotoma before blindness) combined with the limited number of subjects in each condition constrained data interpretation (Butt *et al.*, 2013). The type of condition has also been considered by other authors (Bedny *et al.*, 2012), who have argued that retina versus optic nerve disorders or gradual versus sudden loss of vision may differentially affect the reorganization of the visual cortex.

Hence, analyzing the functional resting-state connectivity in subjects categorized into clinically well-defined, homogeneous groups of visually affected individuals might provide valuable indications whether partial or total late deprivation of vision affects the functional links between Broca's area and the visual cortex areas. The current work was conducted with clinically homogeneous groups of subjects suffering from retinitis pigmentosa, a retinal degenerative condition that causes particularly structured defects initially involving the visual field periphery (and sparing the central “tunnel vision” area), and eventually leading to full blindness.

Beyond its theoretical implications, this study has important clinical implications. Late blind patients suffering from RP are the group most expected to benefit from visual restoration such as retinal prosthesis (Ayton *et al.*, 2014; Stingl *et al.*, 2013; Weiland and Humayun, 2014). The existence of cross-modality plasticity mechanisms in RP subjects has only been investigated in a few studies (Cunningham *et al.*, 2014; Masuda *et al.*, 2010) using other methodologies than the ones employed here. Given that there is some evidence of maladaptive cross-modal plasticity in deaf patients following cochlear implantation (Lee *et al.*, 2001; Striem-Amit, Bubic, *et al.*, 2011) there is a crucial need to better understand the reorganization following progressive RP visual loss to overcome this potential issue in the context of sight restoration.

The present study thus used brain resting state to characterize the functional connectivity between Broca's area and sub-regions of the visual cortex in (1) individuals with fully late



blindness caused by RP, (2) individuals suffering from RP who still retain central “tunnel vision”; and (3) sighted controls. The following specific questions were explored:

- (1) What is the pattern of functional connectivity between Broca's area and visual areas in the sighted? In particular, does this pattern show negative FC as demonstrated by the robust, task-related deactivation in V1 to language and memory in the sighted (Azulay *et al.*, 2009)?
- (2) Do Broca's and visual areas exhibit a different pattern of functional connectivity in the RP fully blind (e.g. reversal to positive FC)? Does this pattern differ significantly from the sighted?
- (3) What is the functional connectivity of these same regions for RP tunnel vision subjects? Is a complete lack of visual input necessary for the development of such changes?
- (4) Does this pattern vary according to the topography of the visual retinotopic areas; e.g. does the peripheral visual cortex show a different pattern of connectivity than the foveal in RP tunnel vision as compared to RP full blind subjects given the etiology of deprivation of visual input in the periphery alone as compared to visual inputs in both the periphery and the fovea?

## Materials and methods

*Subjects and ethics:* The sample was made up of 35 subjects divided into 3 groups. Subjects were matched for age, and no subject had any reported neurological or psychiatric diseases.

- 11 Retinitis pigmentosa fully blind subjects (six women; all right-handed), whose vision was reduced to light perception or less. Ages ranged from 29 to 62 years (mean: 50.1, median: 56). Six were Braille readers.
- 11 RP tunnel vision subjects (four women; 8 right-handed), presenting a residual central visual field limited to a 10-20 degree diameter (as evaluated by Goldmann III/4 kinetic perimetry), with a best-corrected visual acuity equal or superior to 20/40 (measured by EDTRS charts). Ages ranged from 28 to 63 years (mean: 47.9, median: 55.0). None read Braille.
- 13 Sighted controls (eight women; 12 right-handed), with unremarkable routine ophthalmological examinations. Ages ranged from 28 to 63 years (mean: 49.2, median: 54.0). None read Braille.

The Ethics Committee (Comité de protection des personnes, Ile de France V, and Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé) approved the experimental protocol (number 12873), and all subjects gave their written informed consent (according to the Declaration of Helsinki) before participating.

*Functional imaging:* fMRI was conducted on a whole-body 3T clinical imager (Sigma Horizon) by using an 8-channel head coil. In each scanning sequence, 32 contiguous axial T2\*-weighted gradient-echo echo-planar images (TE/TR, 93/3000 ms; FOV, 240 x 240 mm; matrix, 64 x 64; voxel size, 4 x 3.75 x 3.75 mm; thickness, 4 mm; interslice spacing, 0 mm; NEX, 1) were recorded to encompass the entire brain. 180 volumes were acquired including 4

“dummy” volumes obtained at the start of the session. The scan duration was 9.25 minutes for the echo planar imaging sequence. Off-line, T2\*-weighted images were co-registered and overlaid on the corresponding anatomic T1-weighted gradient-echo images (TE/TR/flip angle, 3.9/9.5 ms/20°; FOV, 25.6 x 25.6 mm; matrix, 512 x 512; source voxel size, 1.2 x 0.5 x 0.5 mm converted to 1 x 1 x 1 mm; thickness, 1.2 mm; interslice spacing, 1.2 mm). During the scan, subjects were supine in the magnetic resonance imaging scanner and wore earplugs to compensate for the noisy environment. Subjects were instructed to keep their eyes closed. No explicit task was required.

*fMRI preprocessing:* fMRI data were preprocessed using the BrainVoyager QX 2.8 software package (Brain Innovation, Maastricht, Netherlands) and complementary software written in MATLAB R2009a (The MathWorks, USA). Preprocessing of functional scans successively included: 3D motion correction (no head motion exceeded 2 mm in each direction), slice-time correction, band-pass filtering between 0.01 and 0.1Hz, spurious variance removal by voxel-to-voxel linear regression (Cole *et al.*, 2010), normalized in the Talairach coordinate system (Talairach and Tournoux, 1988), and spatial smoothing with a Gaussian filter kernel of 6mm full-width-at-half-maximum.

*Seed ROI definition and analysis:* For each subject, a seed region-of-interest (ROI) consisting of a 5mm-radius sphere was located in Broca’s area (BA45, pars triangularis; Talairach coordinates: -39, 17, 11; see (Burton, a Z. Snyder, *et al.*, 2002; Sarubbo *et al.*, 2013)) which served to extract the blood-oxygen-level dependent time-course of this region (Burton *et al.*, 2003). The average time-course of the population was calculated, z-transformed and used as individual predictors in a group random-effect analysis based on the general linear model (GLM) (Friston *et al.*, 1999). To establish a contrast among groups, a between-subject random effect ANOVA was performed with a significance level of  $p < 0.05$ , corrected for multiple comparisons using cluster-size thresholding (Forman *et al.*, 1995; Goebel *et al.*, 2006; Striem-Amit *et al.*, 2015) implemented in BrainVoyager using the Monte Carlo simulation approach. This method takes the data contiguity of neighboring voxels directly

into account and corrects for the false-positive rate of continuous clusters (a set-level statistical inference correction; corrected to  $p < 0.05$ ).

*External functional localizers:* External functional localizers were used to define the seed ROI from visual localizers (left hemisphere foveal V1, peripheral V1). Each of these localizers was extracted from a group of sighted controls and analyzed in normalized Talairach space using a random effect GLM which enabled generalization of the findings to the population (see the following paragraph; Friston et al. 1999).

To define the primary visual cortex seeds, 13 control subjects were scanned using a standard phase-encoded retinotopic mapping experiment, with ring (eccentricity mapping) and wedge (polar mapping) stimuli to establish visual retinotopic mapping (Engel *et al.*, 1994; Sereno *et al.*, 1995; Striem-Amit *et al.*, 2015; Wandell and Winawer, 2011; Wandell *et al.*, 2007) delivered during two separate experiments. The stimuli were projected via an LCD screen positioned over the subject's forehead and watched through a tilted mirror. In Experiment 1 an annulus was projected, expanding from  $0^\circ$  to  $34^\circ$  of the subject's visual field in 30 seconds, repeated 10 times. Experiment 2 included a wedge with a polar angle of  $22.5^\circ$  that rotated around the fixation point, completing a cycle in 30 seconds repeated 20 times. Both the annulus in Experiment 1 and the wedge in Experiment 2 contained a flickering (6 Hz) radial checkerboard pattern with respect to standard retinotopic procedures (Engel *et al.*, 1994) for the mapping of field maps. In both cases, there was a 30 second mute period before and after the visual stream for baseline. Group phase analysis was conducted on the two experiments as done in other studies from our group (Hertz and Amedi, 2010; Striem-Amit, Hertz, *et al.*, 2011) resulting in group maps of eccentricity and angle mapping. Angle mapping was then used to define the borders of V1, and the two maps were used to segregate it according to eccentricity (center or periphery of the visual field), laterality (left or right parts of the visual field).

The external functional definition of the early visual cortex was further used to calculate the within-subject correlation between Broca's area and left posterior or anterior calcarine sulcus and cuneus (localizers for the left fovea and the periphery of V1

respectively). Individual average time-courses from ROIs were sampled from each participant. The Pearson correlation coefficient between the time-courses of the two ROIs (within each subject) was calculated (see **Fig. 3 and 5**). ANOVA and Sheffe post-hoc analyses were also performed to test for differences between the groups ( $p < 0.05$ ). Then, non-parametric Wilcoxon rank sum tests were run on the same data to control for the effect of Braille reading skills in segregated populations of RP fully blind subjects (see **Tab. 2**).

To assess the contribution of Braille reading skills to the FC between Broca's area and the extrastriate areas of RP fully blind subjects, 5mm-radius spheres were defined according to the most significant foci exhibiting positive FC at the within-group level (i.e. left inferior occipital gyrus, -24 -89 -18; left middle occipital gyrus -26 -89 4; left fusiform gyrus -24 -62 -7; left parahippocampal gyrus -24 -39 -8; see **Fig. 4**). Then, non-parametric Wilcoxon rank sum tests were performed on the correlation coefficients of Broca's area with each of these extrastriate regions in segregated populations of the RP fully blind subjects (Braille reader vs. none-Braille readers; see **Tab. 2**).

## Results

The data were analyzed by several complementary methods and levels. First, ROI-based seed functional connectivity analysis was performed on the resting-state fMRI data to investigate the functional connectivity between the seeded Broca's area and the rest of the brain within each group (**Fig. 1**). Next, ANOVAs and post-hoc tests were carried out to compare functional maps between groups (**Fig. 2-4; Tables 1**). FC coefficients between specific ROIs such as Broca's area and the anterior and posterior regions of the calcarine sulcus were also calculated for each group (**Fig. 3**). ANOVAs and post-hoc tests were then performed on the mean z-score correlation coefficients to compare the groups. Finally, non-parametric Wilcoxon rank sum tests were performed on the level of correlation (i.e. z-score correlation coefficients) of Broca's area and both the striate and extrastriate visual areas to test for the effect of Braille reading skills in segregated populations of RP fully blind subjects (**Tab. 2**).

In all groups, the data showed that Broca's area was functionally connected to the anterior cingulate, left supramarginal gyrus (Wernicke's area), the precentral gyrus (e.g. primary motor area), and the subcortical (e.g. bilateral insula, thalamus), auditory (e.g. A1) and fronto-parietal regions (**Fig. 1**).

In the sighted control within-group analysis, there was strong negative FC between Broca's area and early and high order visual areas. These included the major ventral and dorsal visual areas along the calcarine sulcus, cuneus, inferior occipital, lingual, parahippocampal, retrosplenial, fusiform, and inferior temporal gyri (**Fig. 1A**).

The RP tunnel vision within-group analysis revealed almost no negative FC between Broca's area and the calcarine sulcus and cuneus but still preserved negative FC with the inferior occipital, lingual, parahippocampal, retrosplenial, fusiform, and inferior temporal gyri (**Fig. 1B**).

The RP fully blind group showed a complete reversal of the level of FC between Broca's area and the early visual cortex. The data showed positive FC between Broca's area and entire calcarine sulcus/cuneus but almost all the negative FC with other visual areas was lost (**Fig. 1C**).

In RP fully blind subjects compared to the sighted controls, between-groups analysis revealed a significantly increased level of FC between Broca's area and the entire calcarine sulcus, cuneus, lingual, left fusiform, left inferior occipital, left parahippocampal, left inferior temporal and medial frontal gyri (**Fig. 2A and 4A**; for Talairach coordinates of all the peaks for these contrasts see **Tab. 1**).

Increased FC between Broca's area and the anterior calcarine sulcus/cuneus as well as the medial frontal gyrus was found for the RP tunnel vision subjects compared to the sighted controls (**Fig. 2B**; for Talairach coordinates of all the peaks for these contrasts see **Tab. 1**).

Compared to the RP tunnel vision subjects, the RP fully blind subjects showed increased FC between Broca's area and specific extrastriate areas such as the left middle occipital, inferior occipital and parahippocampal gyri (**Fig. 4B**, **Tab. 1**).

In terms of correlation coefficients between ROIs, there was a group main effect for both the left anterior (ANOVA:  $F(2,32)=13.59$   $p<0.0001$ ) and posterior (ANOVA:  $F(2,32)=5.78$   $p<0.01$ ) calcarine sulcus and Broca's area (**Fig. 3**). Post-hoc tests confirmed the significant results found with the maps (**Fig. 2**); i.e. (1) a statistically significant difference for both the anterior and posterior regions of the calcarine sulcus and Broca's area between the RP fully blind and the sighted control subjects ( $p<0.01$ ; **Fig. 3A-B**) and (2) a statistically significant difference solely for the anterior regions of the calcarine sulcus and Broca's area in the RP tunnel vision subjects and the sighted controls ( $p<0.05$ ; **Fig. 3A**).

**Tab. 2** compares the segregated populations of the RP fully blind group and shows the impact of Braille reading skills on the FC of Broca's area with both the striate and extrastriate visual areas. No significant differences (Pearson  $r$ ,  $p>0.05$ ) were found between Braille and non-Braille readers between the both anterior and posterior parts of the calcarine sulcus or the extrastriate areas including the left middle, inferior occipital, parahippocampal and fusiform gyri and Broca's area.

## Discussion

In this resting-state fMRI study, we explored the FC between Broca's area (BA45, pars triangularis of the inferior frontal gyrus) and visual areas in sighted subjects as well as in two groups of subjects suffering from late onset retinitis pigmentosa (RP), one with tunnel vision and the other fully blind. These groups exhibited negative, null and positive FC patterns respectively (see **Fig. 1**). Furthermore, in comparison to the sighted controls, both groups of

RP subjects presented increased FC between Broca's area and deprived regions of the calcarine sulcus and cuneus (i.e. the anterior part (peripheral V1) for the RP tunnel vision subjects, and both anterior and posterior part (the entire V1) for the RP fully blind subjects; see **Fig. 2-3, Tab. 1**). Finally, compared to both the sighted control and the RP tunnel vision subjects, the RP fully blind showed increased FC between Broca's area and specific extrastriate areas including the left parahippocampal, fusiform, inferior and middle occipital gyri (**Fig. 4, Tables 1**).

#### *Negative functional connectivity between Broca's area and visual areas in the sighted control group*

In the current study, the sighted control group exhibited strong negative FC with the entire calcarine sulcus/cuneus (i.e. V1) and both the ventral and dorsal extrastriate visual areas, which have been postulated to contribute to visual mental imagery processing (Wang *et al.*, 2008). However, note that in a memory retrieval task, sighted subjects showed activation of classical language areas (including Broca's area) and strong deactivation of visual areas including V1 calcarine sulcus and cuneus (Azulay *et al.*, 2009). The authors argued that a balance between activation and deactivation is required to filter out irrelevant information and to enable attentional focus on internal representations. This suggests that the negative FC we observed between language/control (i.e. the intrinsic system) and visual (i.e. the extrinsic system) networks may reflect a functional competition that prevents visual inputs from disturbing language processing (for reviews of extrinsic and intrinsic systems, see (Fox *et al.*, 2005; Golland *et al.*, 2007, 2008)).

#### *Differences in Broca's area functional connectivity to the calcarine sulcus/cuneus in the three groups*

These results shed light on the controversy as to whether language can recruit visual areas in subjects with late visual deficits. Burton *et al.* argued that this recruitment can occur in both early and late blind subjects, and that it may be related to the learning of Braille reading



(Burton, a Z. Snyder, *et al.*, 2002). More recently, Bedny et al. (2012) found language-related activation of V1 only in early, but not in late blind participants (Bedny *et al.*, 2012). They proposed that the V1 activation observed in the late blind in previous studies reflects attention or preparation mechanisms and concluded that the recruitment of the visual cortex for language processing depends on the age of blindness onset (Bedny *et al.*, 2012).

In the current study, the RP fully blind group exhibited positive Broca's area FC with the entire calcarine sulcus/cuneus and increased FC of the same regions compared to the sighted controls (**Fig. 1C-2A**). In the RP fully blind subjects, the entire visual field is lost, which is why the FC to Broca's area stretches from the anterior to the posterior deprived regions of the calcarine sulcus/cuneus (corresponding to early visual areas). However, no evidence of FC difference was found between Broca's area and regions implicated in attentional mechanisms between groups. In contrast to the hypothesis put forward by Bedny et al., (Bedny *et al.*, 2012) we suggest that our results might support a recruitment of the early visual areas by the language system, even in blind subjects with previous visual experience, or at least, that the basis for such recruitment emerges from the resting-state functional connectivity pattern. On the other hand, our data do not support the notion that this recruitment is tightly linked to the acquisition of Braille reading skills, (Burton, a Z. Snyder, *et al.*, 2002; Burton, A. Z. Snyder, *et al.*, 2002; Cunningham *et al.*, 2014) since we did not find significant differences between Braille and non- Braille readers within the RP fully blind group (see **Tab. 2**). Thus the functional relevance of this connectivity still remains unclear. It also suggests that there is no critical age for developing functional connectivity between Broca 's area and early visual areas or for the complete reversal of their sign from negative FC in the sighted to positive in RP complete late blindness.

The data for the RP tunnel vision subjects were generally consistent with what was found for the RP fully blind in the sense that they support the hypothesis that recruitment for language processing is specific to visually deprived regions. They also demonstrate that these processes can not only occur in the blind but also in subjects with residual visual function.

The RP tunnel vision subjects showed a slight negative FC of Broca's area with the calcarine sulcus/cuneus (Brodmann area 17; see **Fig. 1**). However, when compared to the sighted subjects, the RP tunnel vision subjects had increased FC between Broca's area and specific visually deprived regions (i.e. anterior but not the posterior part of the calcarine sulcus/cuneus; see **Fig. 2-3**).

In sighted individuals, the anterior and posterior parts of the calcarine sulcus/cuneus code for peripheral and foveal representations of the visual field respectively (Serenio *et al.*, 1995). In the RP tunnel vision subjects, however, the peripheral representation of the visual field is lost whereas the foveal field is preserved (Kalloniatis and Fletcher, 2004). Based on the inter-modality competition hypothesis (Azulay *et al.*, 2009), and given the intra-group null FC for the tunnel vision group, in conjunction with their increased FC compared with the sighted, we suggest that the language network develops functional connectivity with sensory deprived early visual cortex and that this connectivity is limited by the remaining foveal vision input. Furthermore, the selective changes observed in the anterior V1 may be related to function reallocation facilitated by the putative cross-modal abilities of this area (Eckert *et al.*, 2008; Falchier *et al.*, 2002; Wandell and Smirnakis, 2009). It would be worthwhile to compare RP tunnel vision subjects with other clinical conditions in which patients present with central vision loss (e.g. age-related macular degeneration, Stargardt disease) to test whether the posterior/foveal regions of V1 are also functionally connected to the language network.

Thus overall, these findings suggest that (1) dramatic changes occur in functional connectivity between the language and early visual areas of the adult brain that change the sign of the FC from negative to positive; (2) these changes occur even in a partial visual defect condition, though to a lesser extent; and (3) changes presumably depend on the topography of the functionally deprived areas.

*Differences in Broca's area functional connectivity to extrastriate areas in the three groups*

RP fully blind subjects also exhibited increased FC between Broca's area and a set of extrastriate regions as compared to both RP tunnel vision and sighted subjects (**Fig. 4, Tab. 1**). Most of these regions have been identified in verb generation tasks on the late blind (Burton *et al.*, 2003; Burton, a Z. Snyder, *et al.*, 2002). It was suggested that multisensory regions transfer language functions to tactile or auditory stimuli. Our results challenge this explanation for two main reasons: (1) we did not find any significant functional connectivity changes between Broca's area and these regions in Braille as compared to none-Braille readers (see **Tab. 2**); (2) we did not find any significant difference in functional connectivity between the auditory and extrastriate visual areas across groups, as would be expected according to the auditory cross-modality hypothesis (Burton, a Z. Snyder, *et al.*, 2002).

These extrastriate visual areas have also been identified in verbal and semantic retrieval tasks studies in the congenitally blind (Amedi *et al.*, 2003; Azulay *et al.*, 2009; Noppeney *et al.*, 2003; Raz *et al.*, 2005). Hence increased FC between Broca's area and these extrastriate regions may reflect mechanisms of inhibition removal of the visual association cortex as regards task switching to verbal memory and semantic processing. Nevertheless, the specific differences between the functional connectivity of these regions in RP fully blind compared to the RP tunnel vision subjects support the idea that complete vision loss is required for such changes to occur.

### *Preserved functional connectivity between Broca's area and the rest of the brain in the three groups*

In all three groups, we identified regions that are regularly activated in language functional tasks and also belong to several intrinsically connected networks such as the language network (Bookheimer, 2002; Hagoort, 2005; Hampson *et al.*, 2002; Johnson and Ojemann, 2000; Price, 2010; Yetkin *et al.*, 1995) and the executive control network (Doucet *et al.*, 2011; Spreng *et al.*, 2010; Sundermann and Pfeleiderer, 2012; Vincent *et al.*, 2008). These findings suggest that functional connectivity is extremely useful in delineating networks for a given function, including language and may imply that outside the aforementioned changes between

Broca's and visual areas, the rest of the network is well preserved in cases of visual deprivation.

*No sensitive period for task switching crossmodal plasticity?*

The massive changes observed in functional connectivity between language and visual areas in the late blind support the notion that some level of reorganization in the entire calcarine sulcus / V1 can occur even in the adult brain. The fact that the tunnel vision subjects exhibited an intermediate pattern reinforces this idea and further suggests that it occurs not only after complete visual deprivation, but also in the context of partial visual loss. These observations strengthen arguments from the field of stroke rehabilitation where musical stimulation (Särkämö *et al.*, 2008) as well as noninvasive stimulation devices (Di Pino *et al.*, 2014) enhance recovery in aphasia, probably by influencing the way information is processed in alternative networks. Taken together, these data imply that following input loss or damage to a certain network, the adult brain preserves the ability to functionally connect with other networks and to potentially optimize their performance. Nevertheless, the challenge of selecting the appropriate way to harness this functional connectivity for optimal behavioral recovery in such clinical conditions as stroke or visual restoration via retinal prostheses is still to be addressed.

## *Conclusion*

The findings presented here showed increased functional connectivity between language and visual areas, which strengthened with the progression of RP from tunnel vision to full blindness. The data suggest that the changes observed between language and visual areas depend on the topography of the functionally deprived regions. These results contribute to the debate on claims concerning a sensitive period for the development of cross-modal mechanisms between language and visual areas, at least in the context of large-scale functional connectivity patterns between areas. We found that FC reconfiguration may underlie task switching in language processing, or at least lead to increased connectivity with the language system in the adult brain, following total visual deprivation, and even to some extent in partial visual deprivation.

Future studies could address: (1) the functional recruitment of foveal V1 for language processing in central visual deficits (e.g. in age macular degeneration and Stargardt disease) and (2) the behavioral counterparts of the functional connectivity changes observed in the present study, and their applicability to visual restoration (e.g. using retinal prosthesis) and substitution (e.g. using sensory substitution devices) processes.

## Acknowledgments

We thank Sami Abboud, Ella Striem-Amit, Ilan Goldberg, Céline Devisme, Anne-Fleur Barfuss who provided valuable input and help on this work.

## Funding

This work was supported by French State funding under the auspices of the Agence Nationale de la Recherche (ANR) within the Investissements d’Avenir program (ANR-11-IDEX-0004-02) and by a grant from Humanis. This work was conducted within the framework of the Labex LIFESENSES (ANR-10-LABX-65). This work was also supported by a European Research Council grant (grant number 310809 to AA), the James S. McDonnell Foundation scholar award (grant number 220020284 to AA), the Edmond and Lily Safra Center for Brain Sciences (ELSC) Vision center grant, the Maratier family and the Charitable Gatsby Foundation.

*Conflict of interest:* Norman Sabbah, None; Colas Nils Authié, None; Nicolae Sanda, None; Saddek Mohand-Said, None; José-Alain Sahel, consultant for Pixium Vision, GenSight Biologics, Sanofi-Fovea, Genesignal; Avinoam B. Safran, None; Christophe Habas, None; Amir Amedi, None.

## References

- Amedi A, Floel A, Knecht S, Zohary E, Cohen LG. Transcranial magnetic stimulation of the occipital pole interferes with verbal processing in blind subjects. [Internet]. *Nat. Neurosci.* 2004; 7: 1266–70.[cited 2014 Jan 28] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15467719>
- Amedi A, Raz N, Pianka P, Malach R, Zohary E. Early ‘visual’ cortex activation correlates with superior verbal memory performance in the blind. [Internet]. *Nat. Neurosci.* 2003; 6: 758–66.Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12808458>
- Ayton LN, Blamey PJ, Guymer RH, Luu CD, Nayagam DAX, Sinclair NC, et al. First-in-Human Trial of a Novel Suprachoroidal Retinal Prosthesis. *PLoS One* 2014
- Azulay H, Striem E, Amedi A. Negative BOLD in sensory cortices during verbal memory: a component in generating internal representations? [Internet]. *Brain Topogr.* 2009; 21: 221–31.[cited 2013 Sep 19] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19326203>
- Bavelier D, Neville HJ. Cross-modal plasticity: where and how? [Internet]. *Nat. Rev. Neurosci.* 2002; 3: 443–52.[cited 2013 Sep 19] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12042879>
- Bedny M, Pascual-Leone A, Dodell-Feder D, Fedorenko E, Saxe R. Language processing in the occipital cortex of congenitally blind adults. [Internet]. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2011; 108: 4429–34.[cited 2014 Jan 23] Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3060248&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Bedny M, Pascual-Leone A, Dravida S, Saxe R. A sensitive period for language in the visual cortex: distinct patterns of plasticity in congenitally versus late blind adults. [Internet]. *Brain Lang.* 2012; 122: 162–70.[cited 2013 Sep 20] Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3536016&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Bookheimer S. Functional MRI of language: new approaches to understanding the cortical organization of semantic processing. [Internet]. *Annu. Rev. Neurosci.* 2002; 25: 151–88.[cited 2014 Feb 25] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12052907>
- Burton H, Diamond JB, McDermott KB. Dissociating cortical regions activated by semantic and phonological tasks: a fMRI study in blind and sighted people. [Internet]. *J. Neurophysiol.* 2003; 90: 1965–82.[cited 2014 Jun 19] Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3705560&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Burton H, Snyder AZ, Diamond JB, Raichle ME. Adaptive changes in early and late blind: a fMRI study of verb generation to heard nouns. [Internet]. *J. Neurophysiol.* 2002; 88: 3359–71.[cited 2013 Sep 27] Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3704164&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Burton H, Snyder AZ, Conturo TE, Akbudak E, Ollinger JM, Raichle ME. Adaptive changes in early and late blind: a fMRI study of Braille reading. [Internet]. *J. Neurophysiol.* 2002; 87: 589–607.[cited 2014 Mar 10] Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3684969&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Butt OH, Benson NC, Datta R, Aguirre GK. The fine-scale functional correlation of striate cortex in sighted and blind people. [Internet]. *J. Neurosci.* 2013; 33: 16209–19.[cited 2014 Jan 10] Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3792460&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Cole DM, Smith SM, Beckmann CF. Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state FMRI data. [Internet]. *Front. Syst. Neurosci.* 2010; 4: 8.[cited 2013 Sep 17] Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2854531&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Cunningham SI, Weiland JD, Bao P, Lopez-Jaime GR, Tjan BS. Correlation of vision loss with tactile-evoked V1 responses in retinitis pigmentosa. [Internet]. *Vision Res.* 2014[cited 2014 Dec 10] Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S004269891400248X>

Doucet G, Naveau M, Petit L, Delcroix N, Zago L, Crivello F, et al. Brain activity at rest: a multiscale hierarchical functional organization. [Internet]. *J. Neurophysiol.* 2011; 105: 2753–63.[cited 2014 Oct 27] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21430278>

Eckert MA, Kamdar NV, Chang CE, Beckmann CF, Greicius MD, Menon V. A cross-modal system linking primary auditory and visual cortices: Evidence from intrinsic fMRI connectivity analysis. *Hum. Brain Mapp.* 2008; 29: 848–857.

Engel SA, Rumelhart DE, Wandell BA, et al. fMRI of human visual cortex. *Nature* 1994; 369: 525.

Falchier A, Clavagnier S, Barone P, Kennedy H. Anatomical evidence of multimodal integration in primate striate cortex. [Internet]. *J. Neurosci.* 2002; 22: 5749–59.[cited 2014 Dec 18] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12097528>

Forman SD, Cohen JD, Fitzgerald M, Eddy WF, Mintun MA, Noll DC. Improved assessment of significant activation in functional magnetic resonance imaging (fMRI): use of a cluster-size threshold. [Internet]. *Magn. Reson. Med.* 1995; 33: 636–47.[cited 2014 Sep 23] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7596267>

Fox MD, Greicius M. Clinical applications of resting state functional connectivity. [Internet]. *Front. Syst. Neurosci.* 2010; 4: 19.[cited 2013 Sep 19] Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2893721&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. [Internet]. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2005; 102: 9673–8.Available from:



<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1157105&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ. How many subjects constitute a study? [Internet]. *Neuroimage* 1999; 10: 1–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10385576>

Goebel R, Esposito F, Formisano E. Analysis of functional image analysis contest (FIAC) data with brainvoyager QX: From single-subject to cortically aligned group general linear model analysis and self-organizing group independent component analysis. [Internet]. *Hum. Brain Mapp.* 2006; 27: 392–401. [cited 2014 Sep 23] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16596654>

Golland Y, Bentin S, Gelbard H, Benjamini Y, Heller R, Nir Y, et al. Extrinsic and intrinsic systems in the posterior cortex of the human brain revealed during natural sensory stimulation. [Internet]. *Cereb. Cortex* 2007; 17: 766–77. [cited 2014 Sep 1] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16699080>

Golland Y, Golland P, Bentin S, Malach R. Data-driven clustering reveals a fundamental subdivision of the human cortex into two global systems. [Internet]. *Neuropsychologia* 2008; 46: 540–53. [cited 2014 Oct 30] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18037453>

Hagoort P. On Broca, brain, and binding: a new framework. [Internet]. *Trends Cogn. Sci.* 2005; 9: 416–23. [cited 2014 Jul 10] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16054419>

Hampson M, Peterson BS, Skudlarski P, Gatenby JC, Gore JC. Detection of functional connectivity using temporal correlations in MR images. [Internet]. *Hum. Brain Mapp.* 2002; 15: 247–62. [cited 2014 Dec 3] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11835612>

Hertz U, Amedi A. Disentangling unisensory and multisensory components in audiovisual integration using a novel multifrequency fMRI spectral analysis. [Internet]. *Neuroimage* 2010; 52: 617–32. [cited 2013 Sep 19] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20412861>

Hodge MR, Horton W, Brown T, Herrick R, Olsen T, Hileman ME, et al. ConnectomeDB—Sharing human brain connectivity data [Internet]. *Neuroimage* 2015 Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811915003468>

Johnson MD, Ojemann GA. The role of the human thalamus in language and memory: evidence from electrophysiological studies. [Internet]. *Brain Cogn.* 2000; 42: 218–30. [cited 2014 Jun 9] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10744921>

Kalloniatis M, Fletcher EL. Retinitis pigmentosa: understanding the clinical presentation, mechanisms and treatment options. [Internet]. *Clin. Exp. Optom.* 2004; 87: 65–80. [cited 2014 Mar 7] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15040773>

Lee DS, Lee JS, Oh SH, Kim SK, Kim JW, Chung JK, et al. Cross-modal plasticity and cochlear implants. [Internet]. *Nature* 2001; 409: 149–50. [cited 2014 Jul 8] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11196627>

Liu Y, Yu C, Liang M, Li J, Tian L, Zhou Y, et al. Whole brain functional connectivity in the early blind. [Internet]. *Brain* 2007; 130: 2085–96. [cited 2013 Oct 1] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17533167>

Masuda Y, Horiguchi H, Dumoulin SO, Furuta A, Miyauchi S, Nakadomari S, et al. Task-dependent V1 responses in human retinitis pigmentosa. [Internet]. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51: 5356–64.[cited 2013 Sep 25] Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3066597&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Noppeney U, Friston KJ, Price CJ. Effects of visual deprivation on the organization of the semantic system. [Internet]. *Brain* 2003; 126: 1620–7.[cited 2014 Dec 15] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12805112>

Osher DE, Saxe RR, Koldewyn K, Gabrieli JDE, Kanwisher N, Saygin ZM. Structural Connectivity Fingerprints Predict Cortical Selectivity for Multiple Visual Categories across Cortex [Internet]. *Cereb. Cortex* 2015: 1–16.Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25628345>

Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB. The plastic human brain cortex. [Internet]. *Annu. Rev. Neurosci.* 2005; 28: 377–401.[cited 2013 Sep 16] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16022601>

Di Pino G, Pellegrino G, Assenza G, Capone F, Ferreri F, Formica D, et al. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation. *Nat. Publ. Gr.* 2014

Price CJ. The anatomy of language: a review of 100 fMRI studies published in 2009. [Internet]. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010; 1191: 62–88.[cited 2014 Feb 21] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20392276>

Raz N, Amedi A, Zohary E. V1 activation in congenitally blind humans is associated with episodic retrieval. [Internet]. *Cereb. Cortex* 2005; 15: 1459–68.[cited 2013 Oct 9] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15647525>

Sadato N, Okada T, Honda M, Yonekura Y. Critical period for cross-modal plasticity in blind humans: a functional MRI study. [Internet]. *Neuroimage* 2002; 16: 389–400.[cited 2014 Feb 19] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12030824>

Särkämö T, Tervaniemi M, Laitinen S, Forsblom A, Soinila S, Mikkonen M, et al. Music listening enhances cognitive recovery and mood after middle cerebral artery stroke. *Brain* 2008; 131: 866–876.

Sarubbo S, De Benedictis A, Maldonado IL, Basso G, Duffau H. Frontal terminations for the inferior fronto-occipital fascicle: Anatomical dissection, DTI study and functional considerations on a multi-component bundle. *Brain Struct. Funct.* 2013; 218: 21–37.

Sereno MI, Dale a M, Reppas JB, Kwong KK, Belliveau JW, Brady TJ, et al. Borders of multiple visual areas in humans revealed by functional magnetic resonance imaging. [Internet]. *Science* 1995; 268: 889–93.Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7754376>

Smith SM, Fox PT, Miller KL, Glahn DC, Fox PM, Mackay CE, et al. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. [Internet]. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2009; 106: 13040–5.Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2722273&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Spreng RN, Stevens WD, Chamberlain JP, Gilmore AW, Schacter DL. Default network activity, coupled with the frontoparietal control network, supports goal-directed cognition. [Internet]. *Neuroimage* 2010; 53: 303–17.[cited 2014 Oct 20] Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2914129&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Stingl K, Bartz-Schmidt KU, Besch D, Braun A, Bruckmann A, Gekeler F, et al. Artificial vision with wirelessly powered subretinal electronic implant alpha-IMS. [Internet]. *Proc. Biol. Sci.* 2013; 280: 20130077.[cited 2014 Jan 7] Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3619489&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Striem-Amit E, Bubic A, Amedi A. Mechanisms Underlying Plastic Changes and Rehabilitation following Sensory Loss in Blindness and Deafness. In: *The Neural Bases of Multisensory Processes*. 2011. p. 395–422.

Striem-Amit E, Hertz U, Amedi A. Extensive cochleotopic mapping of human auditory cortical fields obtained with phase-encoding FMRI. [Internet]. *PLoS One* 2011; 6: e17832.[cited 2013 Sep 18] Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3063163&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Striem-Amit E, Ovadia-Caro S, Caramazza A, Margulies DS, Villringer A, Amedi A. Functional connectivity of visual cortex in the blind follows retinotopic organization principles [Internet]. *Brain* 2015; 138: 1679–1695.Available from: <http://www.brain.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/brain/awv083>

Sundermann B, Pfleiderer B. Functional connectivity profile of the human inferior frontal junction: involvement in a cognitive control network. [Internet]. *BMC Neurosci.* 2012; 13: 119.Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3582543&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. 3-Dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging. Thieme, New York 1988

Vincent JL, Kahn I, Snyder AZ, Raichle ME, Buckner RL. Evidence for a frontoparietal control system revealed by intrinsic functional connectivity. [Internet]. *J. Neurophysiol.* 2008; 100: 3328–42.[cited 2014 Jul 12] Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2604839&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Wandell BA, Dumoulin SO, Brewer AA. Visual field maps in human cortex. [Internet]. *Neuron* 2007; 56: 366–83.[cited 2013 Sep 23] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17964252>

Wandell BA, Smirnakis SM. Plasticity and stability of visual field maps in adult primary visual cortex. [Internet]. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009; 10: 873–84.[cited 2014 Dec 5] Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2895763&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Wandell BA, Winawer J. Imaging retinotopic maps in the human brain. [Internet]. Vision Res. 2011; 51: 718–37.[cited 2013 Sep 27] Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3030662&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

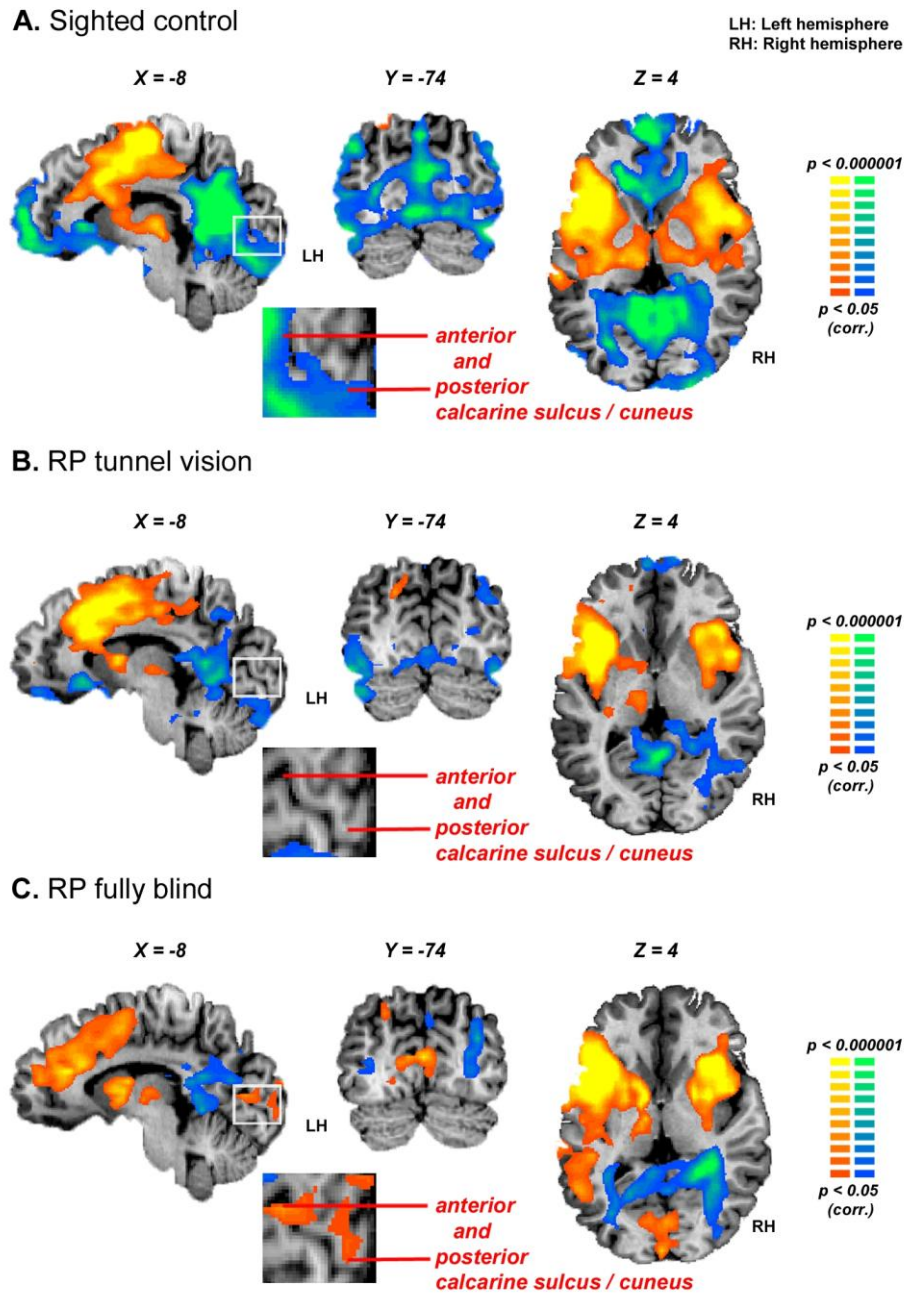
Wang K, Jiang T, Yu C, Tian L, Li J, Liu Y, et al. Spontaneous activity associated with primary visual cortex: a resting-state fMRI study. [Internet]. Cereb. Cortex 2008; 18: 697–704.[cited 2014 Oct 3] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17602140>

Weiland JD, Humayun MS. Retinal prosthesis. [Internet]. IEEE Trans. Biomed. Eng. 2014; 61: 1412–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24788459>

Yetkin FZ, Hammeke TA, Swanson SJ, Morris GL, Mueller WM, McAuliffe TL, et al. A comparison of functional MR activation patterns during silent and audible language tasks. [Internet]. AJNR. Am. J. Neuroradiol. 1995; 16: 1087–92.[cited 2014 Dec 15] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7639132>

## Figures

### Within-group FC analysis seeded from Broca's area (calcarine sulcus/cuneus)

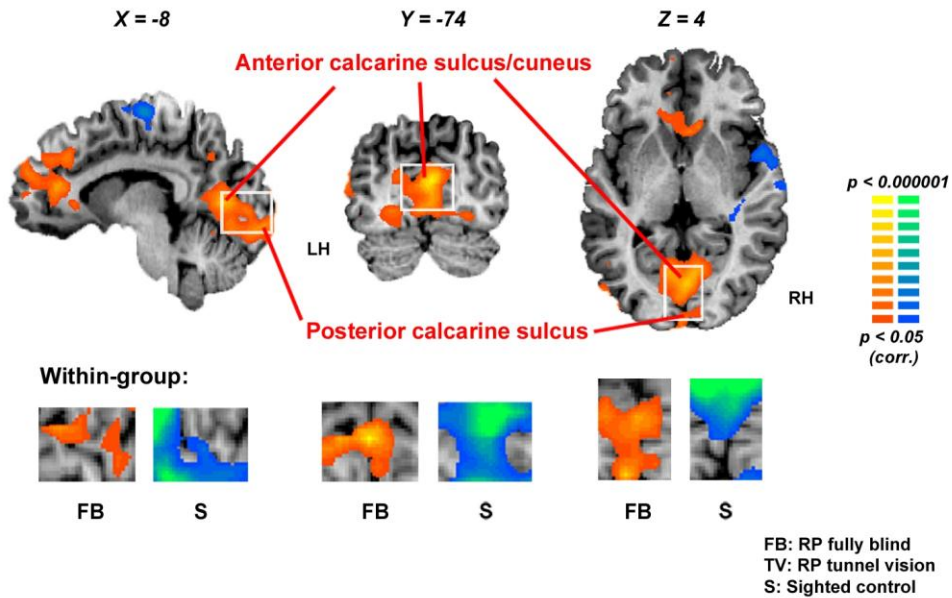


**Fig. 1. Within-group analysis of functional connectivity seeded from Broca's area.** *The maps are shown in fmri full-slice view (neurological convention) for (A) Sighted control, (B) RP tunnel vision, (C) RP fully blind subjects (yellow-orange depicts areas of positive FC and*

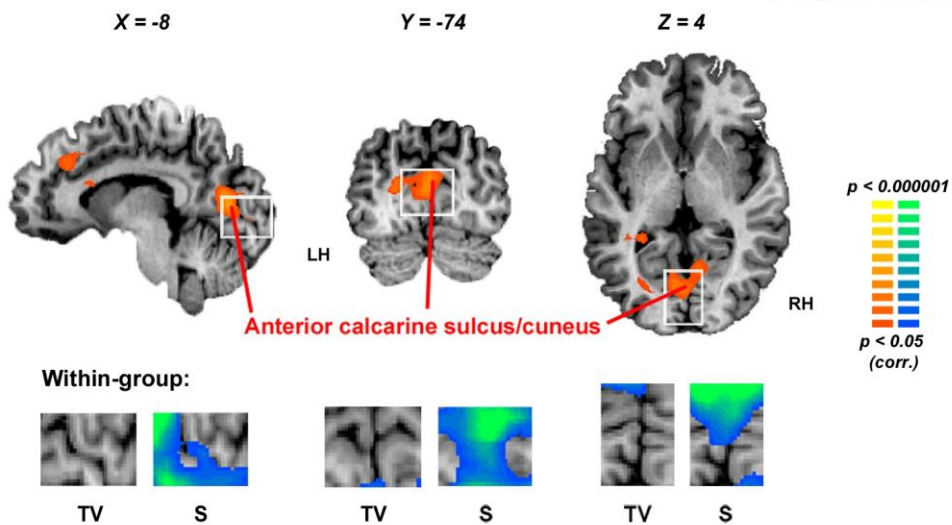
green-blue areas of negative FC with Broca's area localizer.  $x$ ,  $y$ ,  $z$  are in Talairach coordinates. In all groups, the inferior frontal Broca's area is functionally connected to the anterior cingulate, left supramarginal gyrus (e.g. Wernicke's area), subcortical regions (e.g. bilateral insula, thalamus), superior temporal auditory regions and bilateral fronto-parietal regions. **(A)** The sighted control subjects show strong negative FC of Broca's area with major ventral and dorsal visual areas (i.e. along the calcarine sulcus/lingual, cuneus, inferior occipital, middle occipital, parahippocampal, retrosplenial, fusiform, and inferior temporal gyri). **(B)** RP tunnel vision subjects show almost no negative FC of Broca's area with calcarine sulcus/cuneus but still preserve the negative FC with the inferior occipital, middle occipital, lingual, parahippocampal, retrosplenial, fusiform, and inferior temporal gyri. **(C)** RP fully blind subjects show positive FC of Broca's area with the entire calcarine sulcus/cuneus and lose almost all negative functional connectivity with the other extrastriate visual areas.

## Between-groups FC analysis seeded from Broca's area (calcarine sulcus/cuneus)

### A. RP fully blind vs. Sighted control



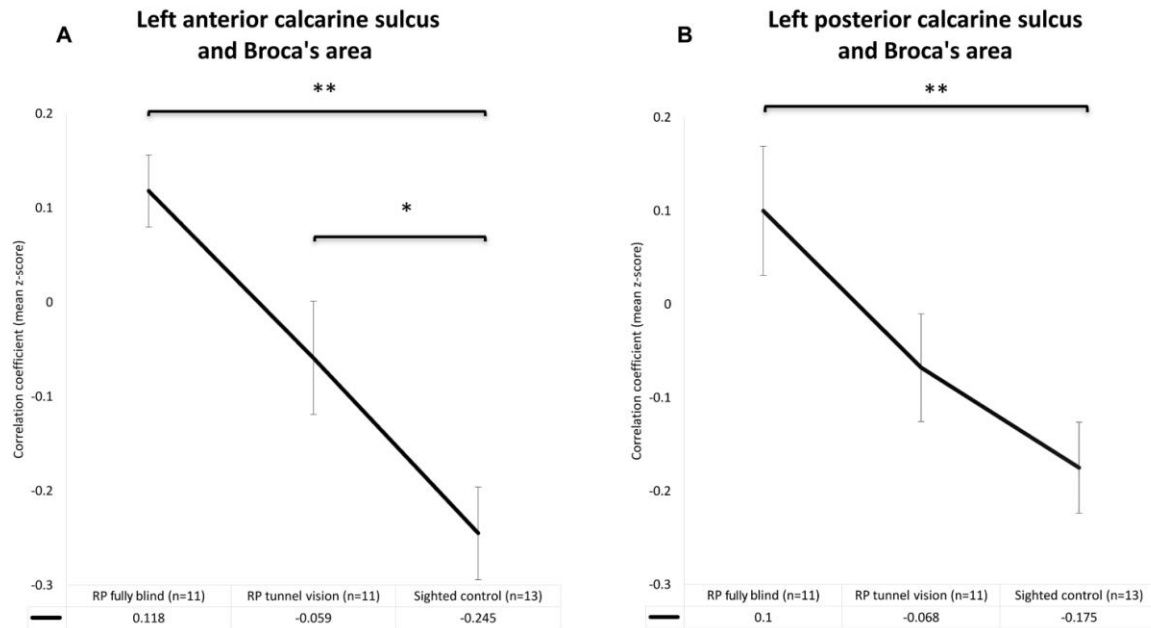
### B. RP tunnel vision vs. Sighted control



**Fig. 2.** Between-groups analysis of functional connectivity seeded from Broca's area (focus on calcarine sulcus/cuneus differences). The maps are shown in *fmri* full-slice view (neurological convention) for (A) RP fully blind subjects or (B) RP tunnel vision subjects

compared to the sighted control subjects (yellow-orange depicts areas of higher positive/lower negative functional connectivity with Broca's area for the first group compared to the second one and green-blue the opposite comparison;  $x$ ,  $y$ ,  $z$  are Talairach coordinates). **(A)** Increased functional connectivity was found in RP fully blind subjects compared to sighted control subjects between Broca's area and the entire calcarine sulcus (Brodmann area 17) delineated in white as well as the cuneus, lingual, fusiform, inferior occipital, parahippocampal and medial frontal gyri. **(B)** Increased functional connectivity was found in RP tunnel vision subjects compared to the sighted control subjects between Broca's area and the anterior calcarine sulcus/Cuneus (Brodmann areas 17-18) and the medial frontal gyrus. As between-groups difference could result from positive or (and) negative functional connectivity at the group level, we show the within-group maps for selected regions with a blow-up at the bottom of each figure. Yellow-orange and green-blue represent positive and negative functional connectivity respectively with Broca's area for each group. S: sighted control. TV: RP tunnel vision. FB: RP fully blind.

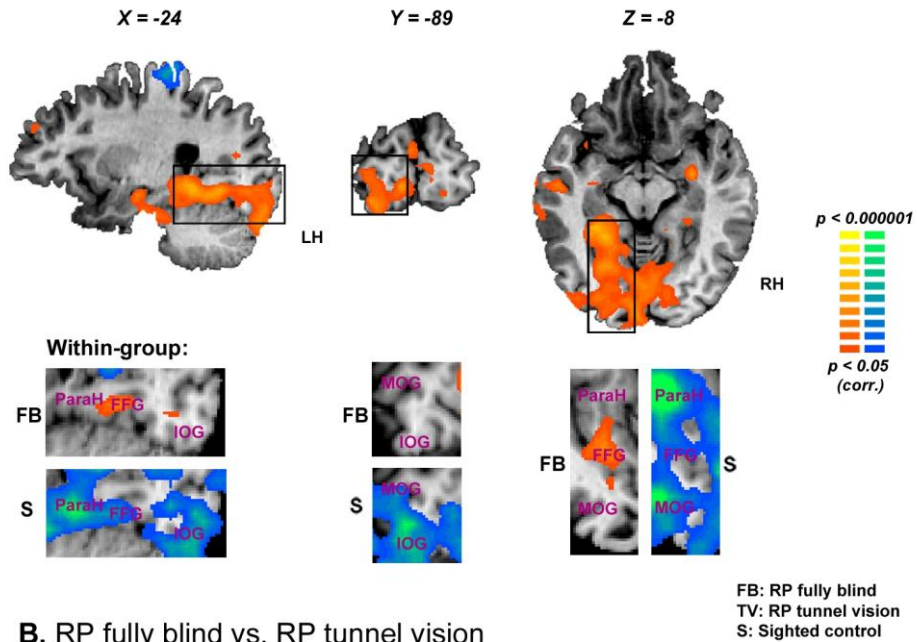




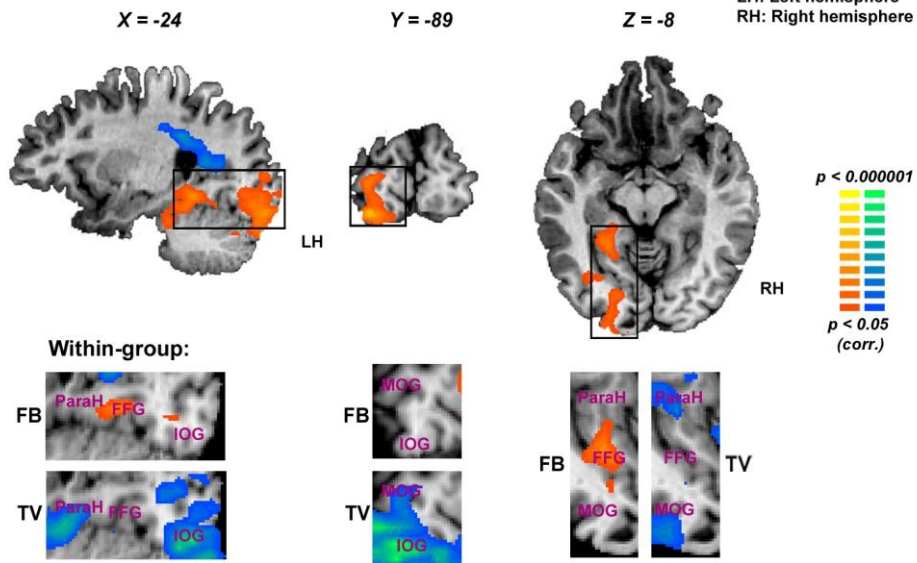
**Fig. 3. Correlations between Broca's area and specific parts of the calcarine sulcus across populations (RP fully blind, RP tunnel vision, sighted control subjects).** Correlations ( $R^2$  Pearson's test; mean z-score) of Broca's area with (A) left anterior or (B) left posterior calcarine sulcus was calculated for each group. Bars indicate between-subject standard error. (A) There was a group main effect for the correlation between the left anterior calcarine sulcus and Broca's area (ANOVA:  $F(2,32)=13.59$   $p<0.0001$ ). Post-hoc tests (Scheffe) revealed significant differences between the RP fully blind and sighted control subjects' correlation coefficients (\*\*  $p<0.01$ ), and between RP tunnel vision and sighted control subjects (\*  $p<0.05$ ). (B) There was a main effect for the correlation between the groups for the left posterior calcarine sulcus and Broca's area (ANOVA:  $F(2,32)=5.78$   $p<0.01$ ). Post-hoc tests (Scheffe) only revealed significant differences between the RP fully blind and the sighted controls' correlation coefficients (\*\*  $p<0.01$ ).

## Between-groups FC analysis seeded from Broca's area (extrastriate areas)

### A. RP fully blind vs. Sighted control



### B. RP fully blind vs. RP tunnel vision



**Fig. 4. Between-groups analysis of functional connectivity seeded from Broca's area (focus on extrastriate area differences).** The maps are shown in fmri full-slice view (neurological convention) for RP fully blind subjects compared to (A) sighted control subjects or (B) RP tunnel vision subjects (yellow-orange depicts areas of higher positive/lower

*negative functional connectivity with Broca's area for the first group compared to the second one and green-blue the opposite comparison;  $x$ ,  $y$ ,  $z$  are Talairach coordinates). (A) Increased functional connectivity was found in RP fully blind compared to the sighted control subjects between Broca's area and the left fusiform (FFG), parahippocampal (ParaH), inferior (IOG) and middle (MOG) occipital gyri (delineated in black). (B) Increased functional connectivity was found in RP fully blind subjects compared to the sighted control subjects between Broca's area and the parahippocampal, inferior and middle occipital gyri (delineated in black). As between-groups differences could result from positive or (and) negative functional connectivity at the group level, we show the within-group maps for selected regions with a blow-up at the bottom of each figure. Yellow-orange and green-blue represent positive and negative functional connectivity respectively with Broca's area for each group. S: sighted control. TV: RP tunnel vision. FB: RP fully blind.*

## Tables

Contrast peaks	Peak X	Peak Y	Peak Z	t value	p value	BA
<b>RP fully blind &gt; Sighted control</b>						
LH Anterior calcarine sulcus/cuneus	-2	-71	9	5.58	0.000	17
LH Posterior calcarine sulcus/lingual gyrus	-4	-83	-12	4.13	0.000	18
LH Inferior occipital gyrus	-28	-89	-18	4.05	0.000	18
LH Middle/inferior occipital gyrus	-31	-86	-3	3.80	0.001	18
LH Fusiform gyrus	-25	-62	-9	4.57	0.000	37
LH Parahippocampal gyrus	-31	-38	-9	5.18	0.000	37
LH Inferior temporal gyrus	-52	-14	-18	4.61	0.000	38
LH Anterior cingulate/medial frontal gyrus	-13	37	18	5.49	0.000	24/10
RH Anterior calcarine sulcus/cuneus	2	-71	9	6.30	0.000	17
RH Posterior calcarine sulcus/cuneus	8	-89	0	2.84	0.008	17
RH Inferior temporal gyrus	23	1	-33	3.15	0.004	38
Superior medial frontal gyrus	2	46	33	5.06	0.000	9
<b>Sighted control &gt; RP fully blind</b>						
LH Postcentral gyrus	-25	-32	63	-4.46	0.000	5
LH Precentral gyrus	-7	-17	60	-3.87	0.001	4
RH Superior parietal lobe	17	-50	45	-5.66	0.000	7
RH Supramarginal gyrus	53	-32	39	-4.85	0.000	40
RH Cingulate gyrus	14	-35	30	-3.07	0.004	31
RH Precentral gyrus	14	-17	63	-4.41	0.000	4
RH Middle frontal gyrus	35	34	30	-3.98	0.000	9
RH Inferior frontal gyrus	53	1	18	-3.10	0.004	6
RH Superior temporal gyrus	38	-38	15	-4.03	0.000	39
RH Insula	29	1	15	-4.00	0.000	-
RH Thalamus	20	-17	18	-3.40	0.002	-
<b>RP tunnel vision &gt; Sighted control</b>						
LH Anterior calcarine sulcus/cuneus	-4	-71	9	4.70	0.000	17
LH Anterior cingulate	-13	22	21	2.57	0.015	24
LH Superior frontal gyrus	-13	31	30	3.71	0.001	9
RH Anterior calcarine sulcus/cuneus	2	-68	9	4.12	0.000	17
RH Lingual gyrus	8	-65	9	3.91	0.000	17
Superior medial frontal gyrus	11	49	21	3.06	0.004	10
<b>Sighted control &gt; RP tunnel vision</b>						
RH Superior parietal lobe	30	-47	51	-2.50	0.018	7
RH Supramarginal gyrus	47	-35	30	-3.32	0.002	40
<b>RP fully blind &gt; RP tunnel vision</b>						
LH Middle occipital gyrus	-28	-86	0	4.04	0.000	17
LH Inferior occipital gyrus	-28	-89	-18	5.18	0.000	18
LH Parahippocampal gyrus	-28	-41	-6	3.22	0.003	37
<b>RP tunnel Vision &gt; RP fully Blind</b>						
LH Precuneus	-19	-26	33	-3.38	0.002	24
RH Superior parietal cortex	17	-47	45	-4.38	0.000	7
RH Primary motor cortex	23	-20	45	-3.04	0.005	4

**Tab. 1. Peaks of functional connectivity differences between groups (region-of-interest: Broca's area).** Peaks *x,y,z*: Talairach coordinates. *P* values corrected for multiple comparisons. *LH*: Left hemisphere. *RH*: Right hemisphere. *BA*: Brodmann areas.

<b>A. Left anterior calcarine sulcus and Broca's area correlation coefficients</b>			
RP fully Blind	n	Average Z score	Standard Error
Braille readers	6	0.137	0.054
None-Braille readers	5	0.096	0.059
Wilcoxon rank sum test	W = 17	p value = 0.792	
<b>B. Left posterior calcarine sulcus and Broca's area correlation coefficients</b>			
RP fully Blind	n	Average Z score	Standard Error
Braille readers	6	0.060	0.098
None-Braille readers	5	0.149	0.104
Wilcoxon rank sum test	W = 10	p value = 0.429	
<b>C. Left inferior occipital gyrus and Broca's area correlation coefficients</b>			
RP fully Blind	n	Average Z score	Standard Error
Braille readers	6	0.061	0.101
None-Braille readers	5	0.064	0.045
Wilcoxon rank sum test	W = 14	p value = 0.931	
<b>D. Left middle occipital gyrus and Broca's area correlation coefficients</b>			
RP fully Blind	n	Average Z score	Standard Error
Braille readers	6	0.053	0.071
None-Braille readers	5	0.008	0.078
Wilcoxon rank sum test	W = 17	p value = 0.792	
<b>E. Left fusiform gyrus and Broca's area correlation coefficients</b>			
RP fully Blind	n	Average Z score	Standard Error
Braille readers	6	0.150	0.068
None-Braille readers	5	0.070	0.036
Wilcoxon rank sum test	W = 20	p value = 0.429	
<b>F. Left parahippocampal gyrus and Broca's area correlation coefficients</b>			
RP fully Blind	n	Average Z score	Standard Error
Braille readers	6	0.144	0.062
None-Braille readers	5	0.041	0.102
Wilcoxon rank sum test	W = 19	p value = 0.537	

**Tab. 2. Effect of Braille reading skills on correlations between Broca's area and visual areas in RP fully blind subjects.** *Correlations between Broca's area and (A) left anterior calcarine sulcus, (B) left posterior calcarine sulcus, (C) left inferior occipital gyrus, (D) left middle occipital gyrus, (E) left fusiform gyrus, (F) left parahippocampal gyrus were calculated for each group of RP fully blind subjects classified according to their Braille proficiency. A non-parametric Wilcoxon rank sum test was applied on the Z-score correlation*

*coefficients of Braille and non-Braille readers. There was no significant difference ( $p>0.05$ ) between Braille ( $n=6$ ) and non-Braille ( $n=5$ ) readers for any of these visual regions with Broca's area correlation coefficients.*

## *2. Étude 2 : Resting-state functional connectivity in selective peripheral and central visual loss provides new insights into V1 functions*

Certaines études ont été consacrées à la réorganisation de V1 chez des sujets atteints de déficit visuel sectoriel. Chez des sujets atteints d'un déficit du champ visuel périphérique, une activation de V1 a été observée en IRMf en réponse à des stimuli tactiles, l'importance de cette activation étant corrélée à l'étendue du déficit visuel (Cunningham et al. 2011, 2015). Par ailleurs, une étude en IRMf de repos conduite chez des sujets également atteints d'un déficit du champ visuel périphérique, a mis en évidence une diminution de la connectivité fonctionnelle de V1 avec plusieurs aires visuelles supérieures (Dai et al. 2013). Enfin, chez des sujets atteints de déficit du champ visuel central, deux équipes apportent des résultats contradictoires concernant la possibilité d'une plasticité de la région désafférentée de V1, c'est-à-dire V1 centrale (Baker et al. 2005; Baseler et al. 2011) ; Baker et son équipe observe que la présentation de stimuli visuels en périphérie du champ visuel provoque une réponse de V1 centrale, données qui ne sont pas observées par l'équipe de Baseler.

Pour tenter de préciser, chez des sujets avec atteinte visuelle sectorielle, la nature de l'éventuelle réorganisation fonctionnelle des régions de V1 qui sont désafférentées et de celles, préservées, qui sont encore afférentées, nous avons choisi d'étudier la connectivité fonctionnelle (CF) de repos des régions V1 centrale et V1 périphérique, dans deux groupes de patients, qui présentent respectivement, l'un, un déficit central (secondaire à une dystrophie maculaire de Stargardt), et l'autre un déficit périphérique (consécutif à une rétinopathie pigmentaire au stade de la vision tunnelaire) du champ visuel. Ces deux groupes de sujets ont ainsi des champs visuels inverses, l'aire périmétrique touchée chez les sujets avec scotome

central étant précisément celle qui est épargnée chez les sujets avec vision tunnelaire, et réciproquement.

Nous avons pu observer une réorganisation de nature similaire dans les régions afférentées des deux groupes de sujets. Ainsi, chez les sujets avec vision tunnelaire, une CF significativement plus importante<sup>5</sup> que chez les sujets sains, a été notée entre V1 centrale et des régions impliquées dans le traitement des scènes, de l'espace et de l'intégration multisensorielle, des fonctions plutôt associées à V1 périphérique chez le sujet sain. De manière comparable, chez les sujets avec scotome central, la CF est significativement plus importante<sup>6</sup> entre V1 périphérique et des régions notamment impliquées dans la perception des visages, traitement qui chez le sujet sain est plutôt associé à V1 centrale.

Quant aux régions désafférentées c'est-à-dire V1 périphérique pour les sujets avec vision tunnelaire et V1 centrale pour les sujets avec scotome central, elles présentent une CF significativement accrue<sup>7</sup> avec des régions impliquées dans des fonctions supérieures et des mécanismes « top-down ».

Il est ainsi concevable que pour tenter de compenser l'altération de fonctions en principe essentiellement assurées par les régions de V1 désafférentées, celles qui dans V1 sont toujours afférentées, renforcent leurs connexions avec des aires cérébrales impliquées dans la réalisation de ces fonctions. Pour leur part, les régions désafférentées de V1 semblent moduler des mécanismes haut-niveaux préexistants dans le but de soutenir la vision.

---

<sup>5</sup>  $p < 0.05$  ; corrigé par des tests de comparaison multiple.

<sup>6</sup>  $p < 0.05$  ; corrigé par des tests de comparaison multiple.

<sup>7</sup>  $p < 0.05$  ; corrigé par des tests de comparaison multiple.



Ces intéressantes observations apportent un éclairage nouveau sur les fonctions et le comportement adaptatif des régions V1 centrale et V1 périphérique, dans les états normaux et pathologiques du système visuel. De plus, elles pourraient s'avérer particulièrement pertinentes pour le développement des stratégies de rééducation et de restauration visuelle.

## Title

**Resting-state functional connectivity in selective peripheral and central visual loss provides new insights into V1 functions**

## Authors

Norman Sabbah,<sup>\*1-4</sup> Nicolae Sanda,<sup>\*1-5</sup> Colas N. Authié,<sup>1-4</sup> Saddek Mohand-Saïd,<sup>1-4</sup> José-Alain Sahel,<sup>1-4,7-8</sup> Christophe Habas,<sup>1-3,6</sup> Amir Amedi,<sup>1-3,10-12</sup> Avinoam B. Safran,<sup>1-4,9</sup>

## Affiliations

<sup>1</sup>Sorbonne Universités, UPMC Université Paris 06, UMR S968, Institut de la Vision, Paris, F-75012, France

<sup>2</sup>INSERM, U968, Institut de la Vision, Paris, F-75012, France

<sup>3</sup>CNRS, UMR 7210, Institut de la Vision, Paris, F-75012, France

<sup>4</sup>Centre d'investigation clinique, Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts, INSERM-DHOS CIC 1423, Paris, F-75012, France

<sup>5</sup>Service de neurologie, Hôpital Foch, Suresnes, France

<sup>6</sup>Centre de neuroimagerie, Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts, Paris, F-75012, France

<sup>7</sup>Institute of Ophthalmology, University College of London, United Kingdom

<sup>8</sup>Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild, Paris, France

<sup>9</sup>Department of Clinical Neurosciences, Geneva University School of Medicine, Geneva,

Switzerland

<sup>10</sup>Department of Medical Neurobiology, The Institute for Medical Research Israel-Canada, Faculty of Medicine, The Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem 91220, Israel.

<sup>11</sup>The Edmond and Lily Safra Center for Brain Sciences (ELSC), The Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem 91220, Israel.

<sup>12</sup>The Cognitive Science Program, The Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem 91220, Israel.

\* N. Sabbah and N. Sanda contributed equally to this work.

## **Abstract**

**Behavioral alterations developed following central or peripheral vision loss suggest that cerebral reorganization occurs both in afferented and deafferented V1 regions. However, essential questions are still pending - is the afferented V1 able to substitute lost functions of deafferented V1 and does the deafferented V1 preserve any role in vision? Herein, we compared the resting-state fMRI of sighted subjects and two homogeneous groups of patients with converse central or peripheral visual field defects. Central V1 in peripheral visual loss, and peripheral V1 in central scotoma showed increased functional connectivity (FC) with nodes and regions canonically connected in the normally sighted with peripheral and central V1 respectively. Deafferented parts of V1 exhibited increased FC with regions involved in high-order functions and top-down mechanisms. To compensate for the visual loss, residually-afferented V1 may strengthen connections that could improve deficient functions, whereas the sensory-deafferented V1 tunes-up preexisting high-order mechanisms to assist vision.**

## Introduction

The macular and peripheral parts of the retina constitute an intricate functional unit and their combined input is responsible for our impression of homogenous image over the entire visual field. Damage to one impairs not only its specific functions, but also lessens the performance of the other<sup>1</sup>. In partial visual loss, the integrated processing of data from both retinal parts should be affected, yet how the brain behaves and potentially adapts remains unclear.

A supposition was that deafferented regions of the visual cortex would reorganize and respond to the visual stimulation of the functional retina. In patients with congenital defects limited to the central part of the visual field; namely, in rod monochromats, Morland<sup>2</sup> and Baseler<sup>3</sup> found such evidence of cortical reorganization in the central V1 area. Similar observations have been made in acquired central field defects<sup>4,5</sup> but were later challenged<sup>6</sup>. Other authors<sup>7-9</sup> have found that adults with conditions inducing either the central or peripheral field defects exhibit only task-related activation of the deafferented regions of visual cortex. This suggested another type of reorganization in which sensory deprived visual regions contribute to high-order mechanisms like attention or mental imagery<sup>7-9</sup>. Another assumption about cerebral reorganization in partial visual loss was that deafferented visual cortex might intervene in multimodal sensory processing. Indeed, Cunningham et al<sup>10</sup> found that patients with acquired peripheral visual defects crossmodal activation of V1 that was proportional with the extent of the visual impairment. However, the literature on the reorganization of visual cortex following partial or total visual loss remains highly controversial and sometimes contradictory. In previous studies, factors such as the limited number of participants<sup>4-9</sup> and (or) heterogeneity in the extent of visual field defects in the samples<sup>4-7</sup> might have contributed to the divergent results and precluded comparisons between the functional reorganization induced by central and peripheral visual loss. To avoid these obstacles when assessing the way brain processes central and peripheral visual information in health and in disease, it was mandatory to investigate subjects presenting comparable, opposite visual field defects. Therefore, in the current study we selected

participants suffering from conditions that induce comparable visual field defects in either the central or the peripheral retina.

Stargardt macular dystrophy is a well documented bilateral, acquired, well circumscribed, central visual defect<sup>11,12</sup>. In advanced stages, patients affected by this hereditary cone-rod dystrophy end up by losing macular vision and, in daily life rely only on their residual peripheral vision. They are able to orient and navigate, but are markedly impaired for object or face identification and reading<sup>13,14</sup>. In contrast retinitis pigmentosa - a rod-cone dystrophy - is a disorder that primarily affects the peripheral retina, causes a progressive bilateral constriction of the visual field and eventually, in its most advanced stages, it leads to complete blindness<sup>11</sup>. In “tunnel vision stage”, when the macular function is still preserved, these patients are able to correctly analyze relatively small images but experience difficulties in spatial orientation and scene perception<sup>15-17</sup>.

Resting state functional connectivity (FC) constitutes a useful approach to detect interactions between primary visual areas, higher order visual areas, and non-visual brain regions in normal and pathological visual function<sup>18-20</sup>. However, the few studies on visually impaired patients have explored differences in FC of the entire V1 without distinguishing between its central and peripheral parts<sup>21</sup>.

Therefore, we hypothesized that comparing the FC of corresponding V1 regions (i.e. central or peripheral V1) in three different afferentation states - receiving physiological visual input; receiving the residual visual afferences; receiving no visual afferences - would allow an assessment of the cerebral response to partial visual loss. The FC pattern of selectively deafferented and afferented V1 regions might help in solving if: the V1 region receiving the residual sensory input exhibits compensatory mechanisms for the lost functions of deafferented V1; the deafferented V1 regions preserve a residual role in vision; central and peripheral visual loss induce similar or different cerebral reorganization; the partial visual loss

is an instrument that might shed light on specific functions of central and peripheral V1. Attempting to clarify these issues, we comparatively studied the resting-state FC of the central and peripheral V1 in three groups: normally sighted subjects, retinitis pigmentosa tunnel vision (RPTV) subjects (residual central V1 afferentation; peripheral V1 deafferentation) and Stargardt macular dystrophy (SMD) subjects (central V1 deafferentation; residual peripheral V1 afferentation). To selectively explore the resting-state FC of central and peripheral V1, we employed a partial correlation method<sup>20,22</sup>.

## Materials and Methods

*Subjects and ethics:* Subjects were recruited and assigned to three groups as follows:

- (1) 12 Stargardt macular dystrophy (SMD) subjects (six women and six men; all subjects were right-handed), presenting a central scotoma, 10-20 degrees in diameter (as evaluated by Goldmann III/4 kinetic perimetry), without foveal sparing, and best-corrected visual acuity equal or superior to 20/400 (measured by EDTRS charts). Ages ranged from 18 to 60 years (average: 39.2, median: 40.5).
- (2) 12 retinitis pigmentosa tunnel vision (RPTV) subjects (six women and six men; nine subjects were right-handed), presenting a central residual visual field limited to a 10-20 degree diameter (as evaluated by Goldmann III/4 kinetic perimetry), and best-corrected visual acuity equal or superior to 20/40 (measured by EDTRS charts). Ages ranged from 18 to 62 years (average: 42.1, median: 40.0).

- (3) 14 normally sighted controls (seven women and seven men; 14 subjects were right-handed), with normal routine ophthalmological examinations. Ages ranged from 19 to 59 years (average: 41.7, median: 41.0).

Subjects were matched for age, and no subject had any reported neurological or psychiatric diseases.

The Ethics Committee (Comité de protection des personnes, Ile de France V, and Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé) approved the experimental protocol (number 12873), and all subjects gave their written informed consent before participating.

*Functional imaging:* fMRI was conducted with a whole-body 3T clinical imager (Sigma Horizon) using an 8-channel head coil. In each scanning sequence, 32 contiguous axial T2\*-weighted gradient-echo echo-planar images (TE/TR, 93 ms/3000 ms; FOV, 240 x 240 mm; matrix, 64 x 64; voxel size, 4 x 3.75 x 3.75 mm converted to 3 x 3 x 3 mm; thickness, 4 mm; interslice spacing, 0 mm; NEX, 1) were recorded to encompass the entire brain. 180 volumes were acquired including 4 “dummy” volumes obtained at the start of the session. Scan duration was 9.25 minutes for the EPI sequence. Off-line, T2\*-weighted images were co-registered and overlaid on the corresponding anatomic T1-weighted gradient-echo images (TE/TR/flip angle, 3.9 ms/9.5 ms/20°; FOV, 25.6 x 25.6 mm; matrix, 512 x 512; source voxel size, 1.2 x 0.5 x 0.5 mm converted to 1 x 1 x 1 mm; thickness, 1.2 mm; interslice spacing, 1.2 mm). During the scan, subjects were supine in the MRI scanner and wore earplugs to compensate for the noisy environment. Subjects were instructed to keep their eyes closed. No explicit task was required.

*fMRI preprocessing:* fMRI data were preprocessed using the BrainVoyager QX 2.8 software package (Brain Innovation, Maastricht, Netherlands) and complementary software written in MATLAB R2009a (The MathWorks, USA). Preprocessing of functional scans successively

included: 3D motion correction (no head motion exceeded 2 mm in any direction), slice-time correction, band-pass filtering between 0.01 and 0.1Hz, spurious variance removal by voxel-to-voxel linear regression<sup>23</sup>, normalized in the Talairach coordinate system<sup>24</sup>, and spatial smoothing with a Gaussian filter kernel of 6mm full-width-at-half-maximum.

*External functional localizers:* External functional localizers were used to define the seed region-of-interest (ROI) from visual localizers (foveal V1, peripheral V1). Each of these localizers was extracted from a group of normally sighted controls and analyzed in normalized Talairach space using a random effect GLM which enabled generalization of the findings to the population (see the following paragraph; Friston et al. 1999).

To define the primary visual cortex seeds, 13 control subjects were scanned in a standard phase-encoded retinotopic mapping experiment, using ring (eccentricity mapping) and wedge (polar mapping) stimuli<sup>20,25</sup> delivered during two separate sessions. The stimuli were projected via an LCD screen positioned over the subject's forehead and watched through a tilted mirror. In the first session an annulus was projected, expanding in 30 seconds from 0° to 34° of the subject's visual field; the procedure was repeated 10 times. The second session included a wedge stimulus with a 22.5° polar angle of that rotated around the fixation point; each cycle was completed in 30 seconds, and repeated 20 times. Both the annulus in the session 1 and the wedge in the session 2 stimuli contained a flickering (6 Hz) radial checkerboard pattern with respect to standard retinotopic procedures<sup>25</sup> for the delineation of field maps. In both cases, there was a 30 second mute period before and after the visual stream for baseline. Group phase analysis was conducted on the two sessions<sup>26</sup> resulting in group maps of eccentricity and angle mapping. Angle mapping was then used to define the borders of V1, and the two maps were used to segregate it according to eccentricity (center or periphery of the visual field), laterality (left or right parts of the visual field).

*Seed ROI definition and analysis:* For each subject, seed ROI based on external functional localizers served to extract the blood-oxygen-level dependent time-course of this region<sup>27</sup>. A partial correlation analysis<sup>20,22</sup> was performed as follows: for foveal V1 and peripheral V1



visual localizers, the average time-course of the population was computed, z-transformed and used as individual predictor in a group random-effect analysis based on the general linear model (GLM)<sup>28</sup>, while regressing out the time course of the complementary part of the visual field component to suppress the shared variance and conserve only the unique variance corresponding to the ROI predictor. Then, to establish a contrast among groups, a between-subject random effect ANOVA was performed with a significance level of  $p < 0.05$ , corrected for multiple comparisons using cluster-size thresholding<sup>20,29</sup>, implemented in BrainVoyager using the Monte Carlo simulation approach. This method directly takes into account the data contiguity of neighboring voxels and corrects for the false-positive rate of continuous clusters (a set-level statistical inference correction; corrected to  $p < 0.05$ ).

ROI-based functional connectivity analysis applied to brain resting-state fMRI data was conducted on all groups. We used data from the seeded regions to establish resting-state connection maps intra-group, and after performing ANOVA and post-hoc analysis to determine the differences between groups.

## Results

All the results presented below are statistically significant ( $p < 0.05$ ; corrected for multiple comparisons; see **Table 1**).

### Functional connectivity differences seeded from central V1.

As compared to normal vision, RPTV subjects showed increased FC of the afferented central V1 with the left middle occipital and left superior temporal gyri. There was also reduced central V1 FC with the anterior part of the right middle temporal gyrus, as well as the bilateral ventral anterior cingulate cortex (see **Figure 1A** and **Table 1**). SMD subjects demonstrated

increased FC of the deafferented central V1 with left inferior parietal lobule, bilateral cuneus, intraparietal sulcus, regions of the dorsal pathway, as well as right precuneus (see **Figure 1B** and **Table 1**). They also exhibited decreased central V1 FC with the ventral anterior cingulate cortex, the right superior and the middle temporal gyri.

When comparing both groups of visually deprived subjects, SMD subjects presented increased FC between the deafferented central V1 and the right cuneus, the precuneus, and the right inferior parietal lobule (see **Figure 1C** and **Table 1**). RPTV subjects showed increased FC with the left posterior fusiform, the inferior occipital gyri as well as with the left supramarginal gyrus and the postcentral gyrus.

### **Functional connectivity differences seeded from peripheral V1.**

As compared to normal vision, the RPTV group exhibited increased FC with the right inferior parietal lobule, the posterior and anterior regions of the medial frontal gyrus (see **Figure 2A** and **Table 1**). In contrast to the central V1 FC, the peripheral sensory deprived V1 of RPTV subjects showed decreased FC with the left anterior middle temporal gyrus and the middle occipital gyrus as well as with the bilateral superior occipital gyrus, the right middle and inferior occipital gyrus. The SMD group showed increased FC of their peripheral afferented V1 with regions of the ventral and dorsal pathway such as the right lateral occipital cortex, the bilateral lingual gyri, the right inferior occipital, fusiform, parahippocampal gyri as well as the right inferior temporal gyrus (see **Figure 2B** and **Table 1**). There was decreased FC with the bilateral superior cuneus, the right precuneus and the left dorsal anterior cingulate.

Comparing both groups of visually-deprived subjects showed an increased FC of the SMD subjects' still afferented, peripheral V1 with both ventral and dorsal stream regions – the bilateral middle occipital, inferior occipital gyri, the right superior occipital gyrus, the right lateral occipital cortex, the bilateral lingual and fusiform gyri as well as the right parahippocampal gyrus (see **Figure 2C** and **Table 1**). FC was also increased with the right sensory-motor cortex of the hand projection area. By contrast, RPTV subjects had increased

FC of their sensory deprived peripheral V1 with the bilateral cuneus on the dorsal pathway, the bilateral middle frontal and the right superior frontal gyri well as with the entire left anterior cingulate cortex.

## Discussion

Compared to the normally sighted subjects, the afferented central V1 of the RPTV subjects exhibited increased FC with the left MOG and STS, whereas their deafferented V1 periphery showed decreased FC with the same regions. Interestingly, in the normally sighted these regions have stronger canonically connections with the peripheral V1<sup>30–32</sup>. It is conceivable that the increased FC of central V1 with the left MOG and STS/ STG, which are involved in space, scene processing and multisensory integration, expresses an adaptive process of enhanced visual-auditory spatial integration to partially compensate for the loss of peripheral vision<sup>33–36</sup>. MOG activation by spatial localization of auditory stimuli in the blind provide additional support for this assumption<sup>37,38</sup>.

Another important aspect concerns the left lateralization of the increased FC with the afferented central V1 in the RPTV group compared to the normally sighted subjects. In this group, the central V1 showed increased FC with the antero-lateral regions of the left temporal lobe and decreased FC with the analogous regions of the right hemisphere. Whereas the right hemisphere is preferentially involved in global processing, the left exhibits a predilection for analytical processing<sup>39,40</sup>. It is also known that the reduced visual field in the RPTV impairs global perception<sup>16,41</sup> while favoring analytical processing<sup>16,39</sup>. Moreover, the only source of visual input in the RPTV subjects, central vision, is intrinsically more sensitive to high-spatial frequencies that are preferentially processed in the left hemisphere<sup>42</sup>.

Therefore the afferented central V1 of the RPTV subjects seems to develop FC patterns that may be involved in improving spatial perception through analytical processing.

In SMD subjects, the peripheral afferented V1 showed increased FC with areas of the ventral stream (i.e., the left lingual and inferior occipital gyri, the bilateral fusiform gyrus, the right parahippocampal gyrus) and associated functional areas (i.e., the right lateral occipital complex). Most of these regions are involved in the face perception network<sup>43,44</sup>. In the normally sighted, perception of faces is associated with center-biased rather than peripheral-biased representations<sup>43,45</sup>. Hence, the increased FC between isolated afferented peripheral V1 and ventral stream areas in SMD subjects compared to other groups may reflect a compensatory mechanism for the loss of central vision. Similar results were obtained in an fMRI study exploring the effects of simulated central scotoma on face recognition<sup>46</sup>. Moreover, developmental data, namely the early ability of neonates to process faces<sup>47</sup>, although they have an immature fovea and low visual acuity<sup>48</sup>, offer additional support for this hypothesis. Hence, the afferented peripheral V1 of SMD group develops a connectivity pattern that points towards mechanisms that can improve face perception and recognition.

Overall, isolated afferented parts of the primary visual cortex strengthen the FC with regions capable of improving processing for perceptual domains that exhibit poor baseline performance in the normally sighted individuals (i.e., spatial perception for central V1, face perception for peripheral V1). Thus the spared regions of the primary visual cortex may attempt to replace essential functions of sensory-deprived V1 to some extent.

Compared to the normally sighted individuals, both the deafferented central V1 in the SMD group and the deafferented peripheral V1 in the RPTV group exhibited increased FC with the IPL/IPS (left for the SMD and right for the RPTV). IPS plays a role in top-down control, attention, multisensory integration, visuomotor coordinate transformation and task-demand in normal subjects<sup>31,49–51</sup>. Subjects with either peripheral or central visual field defects activate the V1 lesion projection zone (LPZ) during visual stimulus-related judgments but not during passive viewing<sup>7,9</sup>. This effect may have been generated through mechanisms related to the imbalance induced by sensory deprivation in the geniculate and cortical input<sup>7,9</sup>. Thus the increased FC between the visually deafferented primary visual cortex and IPS we observed in both the central and peripheral field defects could reflect an unmasking of preexisting cortico-cortical signals for top-down control.

In SMD, these connections might play a role in the perceptual “filling-in” phenomenon<sup>52</sup>, a common form of illusion that occults circumscribed visual field defects by completing them with a percept embodying visual attributes (i.e., luminance, contrast, texture)<sup>53</sup>. However, the resulting percept is not accurate and the objects crossing the filled-in area may appear squeezed and distorted<sup>54,55</sup>.

An analogous visual completion phenomenon known as “filling-out”<sup>16</sup> occurs with peripheral non-circumscribed field defects (e.g. those occurring in retinitis pigmentosa) and results in a stretching of perceived space and objects at the limit of the residual visual field<sup>56,57</sup>. Therefore, the increased FC between the RPTV deafferented peripheral V1 and areas involved in eye movements (IPS, FEF, SEF), multisensory integration, visuomotor coordinate transformation (IPL) and pre-motor control and planning (middle frontal gyrus) presumably reflects adaptive mechanisms to peripheral vision loss, including the filling-out phenomenon. Visual completion of the sensory deafferented peripheral V1 could be required for the optimization of visual scanning with the residual central vision. Support for this hypothesis comes from the way the RPTV subjects explored the environment by making a large number of saccades beyond their visual field, sampling tiny patches of the environment and integrating them into a conscious continuous image<sup>58</sup>. The involvement of top-down mechanisms in eye-movement control and spatial representation is suggested by the relatively appropriate spatial integration of the objects perceived through a limited number of small sampled portions of the visual scene<sup>58</sup>. The “filling-out” of such a large defective visual field region and adequate eye-movement control may also require the integration of multisensory information, a function that peripheral V1 is uniquely equipped to do<sup>16,31,32,57</sup>.

The deafferented central V1 in SMD group exhibited increased FC not only with IPL but also with the bilateral cuneus, the parieto-occipital sulcus (POS) and the precuneus. The participation of these regions in switching attention, orientation selectivity and visuo-motor processing<sup>59</sup> points to their possible role in the development of a surrogate overt attention network in subjects lacking central vision. In fact, visuo-motor coordination requires fixation to establish an exploitable referential system and improve the precision of visually guided movements<sup>60,61</sup>. As a rule, subjects with central visual loss are constrained to fixate in the

residual periphery, usually in the vicinity of the affected retina and use these eccentric fixation areas to coordinate visually-guided hand movements<sup>62</sup>. Thus the adaptive mechanisms related to fixation and establishing a referential coordinate system may necessitate the participation of the central V1. Interestingly, our results suggest that the adaptive mechanism underlying the increased FC of the deafferented central V1 with the cuneus, the POS and the precuneus may require FC inhibition of the afferented peripheral V1 with these regions. The decreased correlation between the afferented peripheral V1 and the medial occipito-parietal cortex could represent a buffering mechanism that prevents noise and errors<sup>63</sup>. In fact, attending to a specific location of the visual field induces activation in the retinotopically corresponding cortical area and widespread inhibition in the rest of V1, suggesting that attention modulates activity in primary visual cortex<sup>50,64</sup>. It is also possible that the central V1 represents an essential node of the attentional networks regardless of its sensory input<sup>50,65,66</sup>.

Overall, deafferented V1 regions have increased FC with various nodes of the fronto-parietal attentional network. Since resting-state FC presumably reflects the neural dynamics underlying information transfer<sup>67,68</sup>, we posit that our findings may capture the crucial contribution of the deafferented primary visual cortex to the performance of the residual visual function. Building an adequate spatial referential is of utmost importance in both types of visual defects and presumably explains the involvement of IPL/IPS together with its role in field defects visual completion. In subjects with peripheral vision loss (i.e. RPTV), the deprived peripheral V1 also exhibited increased FC with areas of the right fronto-parietal attentional network involved in eye movement control (i.e. FEF, SEF, dorso-lateral prefrontal cortex) and that are presumably required for adequate spatial exploration and representation. By contrast, the central vision loss in SMD enhanced the FC between the deafferented central V1 and the parietal nodes of the fronto-parietal attentional network. Despite the preserved global world perception, subjects with central visual field defects need to develop substitutive fixation mechanisms in the peripheral retina to correctly process spatial coordinates, which are essential for visuo-motor control. Interestingly, our results point to the critical role played by the central V1 in fixation mechanisms even when this occurs in the peripheral retina due to central vision loss. These data also imply that certain high-order visual functions require the

participation of central or peripheral V1 regions, regardless of their sensory afferentation status.

An alternative explanation is that the increased FC of the sensory deprived visual cortex represents noise generated by aberrant autonomous activity<sup>69</sup>. However, this would imply a strengthening of the connections between the deafferented V1 and regions to which they are strongly linked in normal vision, but this type of effect was not confirmed by our data. Rather, the enhanced connections of the deafferented primary visual cortex affected long-range connections involved in higher-order processing.

## **Conclusion**

The current study documents the functional reorganization induced in primary visual cortex by visual loss specifically affecting either central or peripheral vision. The observed changes suggest two types of adaptive processes. The first involves the afferented parts of the primary visual cortex and employs certain preexistent pathways, enforcing their connections and increasing their processing power to compensate for the loss of the deafferented V1 functions. The second concerns sensory-deprived parts of primary visual cortex, and may alter pathways and networks presumably to support mechanisms such as visual completion, and spatial representation, or to readjust specific functions such as fixation and saccades to the constraints induced by the visual loss. These results provide insights into the functions and behavior of V1 functional regions in health and disease. Understanding these processes is crucial for any attempt to develop efficient rehabilitation strategies or vision restoration.

## References

1. Tadin, D., Nyquist, J. B., Lusk, K. E., Corn, A. L. & Lappin, J. S. Peripheral vision of youths with low vision: Motion perception, crowding, and visual search. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **53**, 5860–5868 (2012).
2. Morland, A. B., Baseler, H. A., Hoffmann, M. B., Sharpe, L. T. & Wandell, B. A. Abnormal retinotopic representations in human visual cortex revealed by fMRI. *Acta Psychol. (Amst)*. **107**, 229–247 (2001).
3. Baseler, H. A. *et al.* Reorganization of human cortical maps caused by inherited photoreceptor abnormalities. *Nat. Neurosci.* **5**, 364–370 (2002).
4. Baker, C. I., Peli, E., Knouf, N. & Kanwisher, N. G. Reorganization of visual processing in macular degeneration. *J. Neurosci.* **25**, 614–618 (2005).
5. Baker, C. I., Dilks, D. D., Peli, E. & Kanwisher, N. Reorganization of visual processing in macular degeneration: Replication and clues about the role of foveal loss. *Vision Res.* **48**, 1910–1919 (2008).
6. Baseler, H. A. *et al.* Large-scale remapping of visual cortex is absent in adult humans with macular degeneration. *Nat. Neurosci.* **14**, 649–655 (2011).
7. Masuda, Y., Dumoulin, S. O., Nakadomari, S. & Wandell, B. A. V1 projection zone signals in human macular degeneration depend on task, not stimulus. *Cereb. Cortex* **18**, 2483–2493 (2008).
8. Dilks, D. D., Baker, C. I., Peli, E. & Kanwisher, N. Reorganization of visual processing in macular degeneration is not specific to the ‘preferred retinal locus’. *J. Neurosci.* **29**, 2768–2773 (2009).
9. Masuda, Y. *et al.* Task-dependent V1 responses in human retinitis pigmentosa. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **51**, 5356–5364 (2010).
10. Cunningham, S. I., Weiland, J. D., Bao, P., Lopez-Jaime, G. R. & Tjan, B. S. Correlation of vision loss with tactile-evoked V1 responses in retinitis pigmentosa. *Vision Res.* **111**, 197–207 (2015).
11. Sahel, J.-A., Marazova, K. & Audo, I. Clinical Characteristics and Current Therapies for Inherited Retinal Degenerations. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **5**, a017111–a017111 (2015).
12. Stargardt, K. Über familiäre, progressive Degeneration in der Maculagegend des Auges. *Albr. von Graefes Arch. für Ophthalmol.* **71**, 534–550 (1909).
13. Boucart, M., Naili, F., Desprez, P., Defoort-Dhellemmes, S. & Fabre-Thorpe, M. Implicit and explicit object recognition at very large visual eccentricities: No improvement after loss of central vision. *Vis. cogn.* **18**, 839–858 (2010).



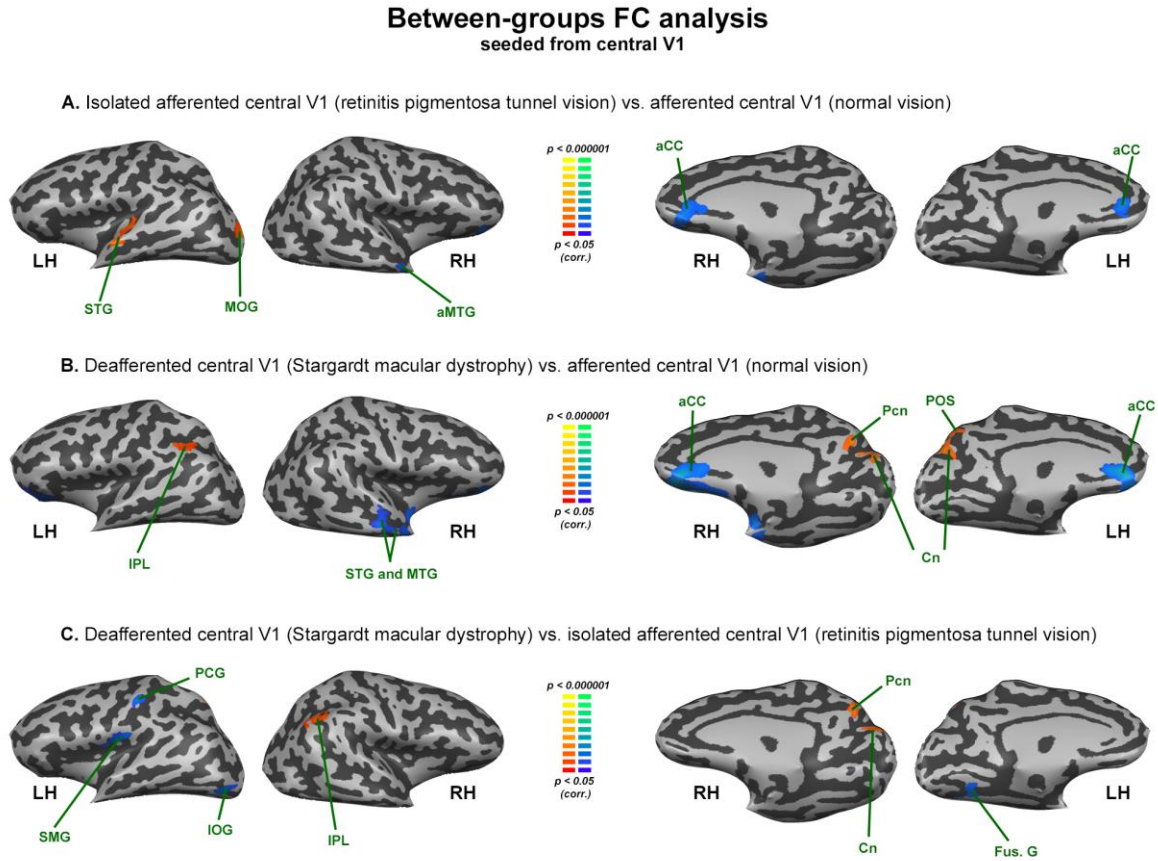
14. Safran, A. B., Duret, F., Issenhuth, M. & Mermoud, C. Full text reading with a central scotoma : pseudo regressions and pseudo line losses. *Br J Ophthalmol* **83**, 1341–1347 (1999).
15. Luo, G. & Peli, E. Use of an augmented-vision device for visual search by patients with tunnel vision. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **47**, 4152–4159 (2006).
16. Wittich, W., Faubert, J., Watanabe, D. H., Kapusta, M. A. & Overbury, O. Spatial judgments in patients with retinitis pigmentosa. *Vision Res.* **51**, 165–173 (2011).
17. Fortenbaugh, F. C., Hicks, J. C., Hao, L. & Turano, K. A. Losing sight of the bigger picture: Peripheral field loss compresses representations of space. *Vision Res.* **47**, 2506–2520 (2007).
18. Wang, K. *et al.* Spontaneous activity associated with primary visual cortex: a resting-state fMRI study. *Cereb. Cortex* **18**, 697–704 (2008).
19. Butt, O. H., Benson, N. C., Datta, R. & Aguirre, G. K. The fine-scale functional correlation of striate cortex in sighted and blind people. *J. Neurosci.* **33**, 16209–16219 (2013).
20. Striem-Amit, E. *et al.* Functional connectivity of visual cortex in the blind follows retinotopic organization principles. *Brain* **138**, 1679–1695 (2015).
21. Dai, H. *et al.* Resting-state functional MRI: functional connectivity analysis of the visual cortex in primary open-angle glaucoma patients. *Hum. Brain Mapp.* **34**, 2455–2463 (2013).
22. Zhang, D. *et al.* Intrinsic functional relations between human cerebral cortex and thalamus. *J. Neurophysiol.* **100**, 1740–1748 (2008).
23. Cole, D. M., Smith, S. M. & Beckmann, C. F. Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state fMRI data. *Front. Syst. Neurosci.* **4**, 8 (2010).
24. Talairach, J. & Tournoux, P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. 3-Dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging. *Thieme, New York* (1988).
25. Engel, S. A. *et al.* fMRI of human visual cortex. *Nature* **369**, 525 (1994).
26. Hertz, U. & Amedi, A. Disentangling unisensory and multisensory components in audiovisual integration using a novel multifrequency fMRI spectral analysis. *Neuroimage* **52**, 617–632 (2010).
27. Burton, H. Visual cortex activity in early and late blind people. *J. Neurosci.* **23**, 4005–4011 (2003).
28. Friston, K. J., Holmes, A. P. & Worsley, K. J. How many subjects constitute a study? *Neuroimage* **10**, 1–5 (1999).
29. Forman, S. D. *et al.* Improved assessment of significant activation in functional magnetic resonance imaging (fMRI): use of a cluster-size threshold. *Magn. Reson. Med.* **33**, 636–647 (1995).

30. Falchier, A., Clavagnier, S., Barone, P. & Kennedy, H. Anatomical evidence of multimodal integration in primate striate cortex. *J. Neurosci.* **22**, 5749–5759 (2002).
31. Eckert, M. A. *et al.* A cross-modal system linking primary auditory and visual cortices: Evidence from intrinsic fMRI connectivity analysis. *Hum. Brain Mapp.* **29**, 848–857 (2008).
32. James, T. W. *et al.* Haptic study of three-dimensional objects activates extrastriate visual areas. *Neuropsychologia* **40**, 1706–1714 (2002).
33. Calvo, M. G., Beltrán, D. & Fernández-Martín, A. Processing of facial expressions in peripheral vision: Neurophysiological evidence. *Biol. Psychol.* **100**, 60–70 (2014).
34. Driver, J. & Noesselt, T. Multisensory interplay reveals crossmodal influences on ‘sensory-specific’ brain regions, neural responses, and judgments. *Neuron* **57**, 11–23 (2008).
35. Peyrin, C., Baciú, M., Segebarth, C. & Marendaz, C. Cerebral regions and hemispheric specialization for processing spatial frequencies during natural scene recognition. An event-related fMRI study. *Neuroimage* **23**, 698–707 (2004).
36. Stevens, W. D., Tessler, M. H., Peng, C. S. & Martin, A. Functional connectivity constrains the category-related organization of human ventral occipitotemporal cortex. *Hum. Brain Mapp.* **36**, 2187–2206 (2015).
37. Voss, P., Gougoux, F., Zatorre, R. J., Lassonde, M. & Lepore, F. Differential occipital responses in early- and late-blind individuals during a sound-source discrimination task. *Neuroimage* **40**, 746–758 (2008).
38. Collignon, O. *et al.* Functional specialization for auditory-spatial processing in the occipital cortex of congenitally blind humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **108**, 4435–4440 (2011).
39. Calvo, M. G. & Beltrán, D. Brain lateralization of holistic versus analytic processing of emotional facial expressions. *Neuroimage* **92**, 237–247 (2014).
40. Christie, J. *et al.* Global versus local processing: seeing the left side of the forest and the right side of the trees. *Front. Hum. Neurosci.* **6**, 1–8 (2012).
41. Larson, A. M. & Loschky, L. C. The contributions of central versus peripheral vision to scene gist recognition. *J. Vis.* **9**, 1–16 (2009).
42. Flevaris, A. V., Martínez, A. & Hillyard, S. A. Attending to global versus local stimulus features modulates neural processing of low versus high spatial frequencies: an analysis with event-related brain potentials. *Front. Psychol.* **5**, e277 (2014).
43. Levy, I., Hasson, U., Avidan, G., Hendler, T. & Malach, R. Center-periphery organization of human object areas. *Nat. Neurosci.* **4**, 533–539 (2001).
44. Zhang, H., Tian, J., Liu, J., Li, J. & Lee, K. Intrinsically organized network for face perception during the resting state. *Neurosci. Lett.* **454**, 1–5 (2009).

45. Kanwisher, N. Faces and places: of central (and peripheral) interest. *Nat. Neurosci.* **4**, 455–456 (2001).
46. Goesaert, E., Van Baelen, M., Spileers, W., Wagemans, J. & Op de Beeck, H. P. Visual space and object space in the cerebral cortex of retinal disease patients. *PLoS One* **9**, e88248 (2014).
47. Farroni, T. *et al.* Infant cortex responds to other humans from shortly after birth. *Sci. Rep.* **3**, 2851 (2013).
48. Hendrickson, A. E. Primate foveal development: A microcosm of current questions in neurobiology. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **35**, 3129–3133 (1994).
49. Grefkes, C., Ritzl, A., Zilles, K. & Fink, G. R. Human medial intraparietal cortex subserves visuomotor coordinate transformation. **23**, 1494–1506 (2004).
50. Jack, A. I., Shulman, G. L., Snyder, A. Z., McAvoy, M. & Corbetta, M. Separate Modulations of Human V1 Associated with Spatial Attention and Task Structure. *Neuron* **51**, 135–147 (2006).
51. Santangelo, V. & Macaluso, E. The contribution of working memory to divided attention. *Hum. Brain Mapp.* **34**, 158–175 (2013).
52. Mendola, J. D., Conner, I. P., Sharma, S., Bahekar, A. & Lemieux, S. fMRI Measures of perceptual filling-in in the human visual cortex. *J. Cogn. Neurosci.* **18**, 363–375 (2006).
53. Safran, A. B. & Landis, T. Plasticity in the adult visual cortex: implications for the diagnosis of visual field defects and visual rehabilitation. *Curr. Opin. Ophthalmol.* **7**, 53–64 (1996).
54. Mavrankanas, N. A., Dang-Burgener, N. P. L., Lorincz, E. N., Landis, T. & Safran, A. B. Perceptual distortion in homonymous paracentral scotomas. *Journal of neuro-ophthalmology. the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society* **29**, 37–42 (2009).
55. Safran, a B., Achard, O., Duret, F. & Landis, T. The ‘thin man’ phenomenon: a sign of cortical plasticity following inferior homonymous paracentral scotomas. *Br. J. Ophthalmol.* **83**, 137–142 (1999).
56. Dilks, D. D., Serences, J. T., Rosenau, B. J., Yantis, S. & McCloskey, M. Human adult cortical reorganization and consequent visual distortion. *J. Neurosci.* **27**, 9585–9594 (2007).
57. Temme, L. A., Maino, J. H. & Noell, W. K. Eccentricity perception in the periphery of normal observers and those with retinitis pigmentosa. *Am. J. Optom. Physiol. Opt.* **62**, 736–743 (1985).
58. Luo, G., Vargas-Martin, F. & Peli, E. The role of peripheral vision in saccade planning: learning from people with tunnel vision. *J. Vis.* **8**, 1–8 (2008).
59. Culham, J. C., Cavina-Pratesi, C. & Singhal, A. The role of parietal cortex in visuomotor control: What have we learned from neuroimaging? *Neuropsychologia* **44**, 2668–2684 (2006).
60. Dessing, J. C., Rey, F. P. & Beek, P. J. Gaze fixation improves the stability of expert juggling. *Exp. Brain Res.* **216**, 635–644 (2012).

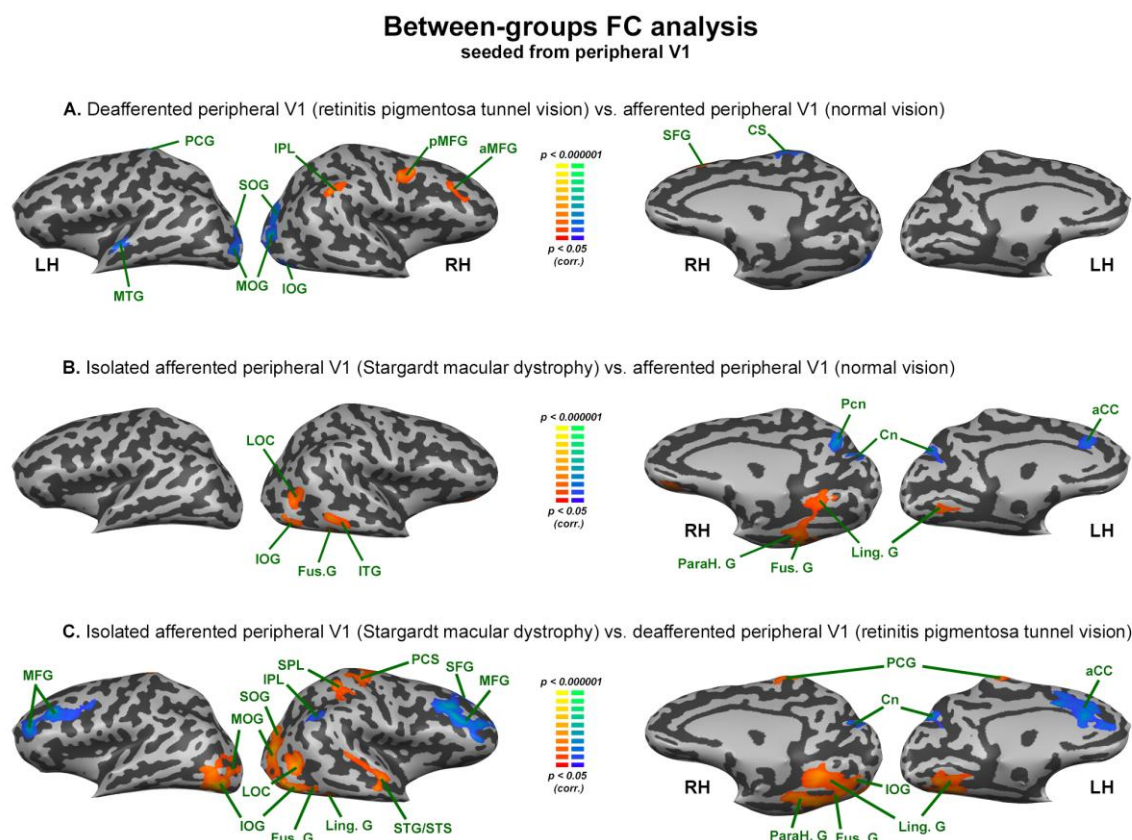
61. Causer, J., Holmes, P. S. & Williams, A. M. Quiet eye training in a visuomotor control task. *Med. Sci. Sports Exerc.* **43**, 1042–1049 (2011).
62. Timberlake, G. T., Omoscharka, E., Grose, S. A. & Bothwell, R. Preferred retinal locus-hand coordination in a maze-tracing task. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **53**, 1810–1820 (2012).
63. Tipper, S. P. The negative priming effect: inhibitory priming by ignored objects. *Q. J. Exp. Psychol. A.* **37**, 571–590 (1985).
64. Smith, A. T., Singh, K. D. & Greenlee, M. W. Attentional suppression of activity in the human visual cortex. *Neuroreport* **11**, 271–277 (2000).
65. Kastner, S., Pinsk, M. A., De Weerd, P., Desimone, R. & Ungerleider, L. G. Increased activity in human visual cortex during directed attention in the absence of visual stimulation. *Neuron* **22**, 751–761 (1999).
66. Ress, D., Backus, B. T. & Heeger, D. J. Activity in primary visual cortex predicts performance in a visual detection task. *Nat. Neurosci.* **3**, 940–945 (2000).
67. Donner, T. H., Sagi, D., Bonneh, Y. S. & Heeger, D. J. Retinotopic Patterns of Correlated Fluctuations in Visual Cortex Reflect the Dynamics of Spontaneous Perceptual Suppression. *J. Neurosci.* **33**, 2188–2198 (2013).
68. Griffis, J. C., Elkhetafi, A. S., Burge, W. K., Chen, R. H. & Visscher, K. M. Retinotopic patterns of background connectivity between V1 and fronto-parietal cortex are modulated by task demands. *Front. Hum. Neurosci.* **9**, 1–14 (2015).
69. Chen, Y.-C. *et al.* Aberrant spontaneous brain activity in chronic tinnitus patients revealed by resting-state functional MRI. *NeuroImage Clin.* **6**, 222–228 (2014).

## Figures



**Figure 1. Between-groups analysis of functional connectivity seeded from central V1 (peripheral V1 regressed).** The maps are shown in mesh for (A) retinitis pigmentosa tunnel vision vs. normal vision (B) Stargardt macular dystrophy vs. normal vision (C) Stargardt macular dystrophy vs. retinitis pigmentosa tunnel vision (yellow-orange depicts areas of higher positive/lower negative functional connectivity with central V1 for the first group compared to the second and green-blue the opposite comparison; x, y, z are Talairach coordinates; LH: left hemisphere, RH: right hemisphere). STG: superior temporal gyrus; MOG: middle occipital gyrus; aMTG: anterior middle temporal gyrus; aCC: anterior cingulated cortex; IPL: inferior parietal lobule; MTG: middle temporal gyrus; Pcn:

*precuneus; Cn: cuneus; POS: parieto-occipital sulcus; SMG: supramarginal gyrus; PCG: postcentral gyrus; IOG: inferior occipital gyrus; Fus. G: fusiform gyrus.*



**Figure 2. Between-groups analysis of functional connectivity seeded from peripheral V1 (central V1 regressed).** *The maps are shown in mesh for (A) retinitis pigmentosa tunnel vision vs. normal vision (B) Stargardt macular dystrophy vs. normal vision (C) Stargardt macular dystrophy vs. retinitis pigmentosa tunnel vision (yellow-orange depicts areas of higher positive/lower negative functional connectivity with central V1 for the first group compared to the second one and green-blue the opposite comparison; x, y, z are Talairach coordinates; LH: left hemisphere, RH: right hemisphere). SOG: superior occipital gyrus; MFG: middle frontal gyrus; pMFG: posterior middle frontal gyrus; aMFG: anterior middle frontal gyrus; SFG: superior frontal gyrus; CS: central sulcus; LOC: lateral occipital*

*complex; STG: superior temporal gyrus; STS: superior temporal sulcus; MOG: middle occipital gyrus; aMTG: anterior middle temporal gyrus; ITG: inferior temporal gyrus; aCC: anterior cingulated cortex; IPL: inferior parietal lobule; SPL: superior parietal lobule; MTG: middle temporal gyrus; Pcn: precuneus; Cn: cuneus; POS: parieto-occipital sulcus; SMG: supramarginal gyrus; PCG: postcentral gyrus; IOG: inferior occipital gyrus; Fus. G: fusiform gyrus. ParaH G: parahippocampal gyrus; Ling. G: lingual gyrus.*

ROI: Central V1 (regressed peripheral V1)	Contrast Peaks	Brodmann area	Peak X	Peak Y	Peak Z	t value	p value
retinitis pigmentosa tunnel vision > Normal vision							
LH Middle/superior occipital gyrus		BA 17/18	-23	-92	0	3.40	0.002
LH Superior temporal gyrus		BA 22	-55	-11	-3	3.31	0.002
LH Superior temporal gyrus		BA 41	-37	-29	3	4.36	0.000
Normal vision > retinitis pigmentosa tunnel vision							
LH Anterior cingulate gyrus		BA 32	-7	34	9	3.34	0.002
RH Anterior cingulate gyrus		BA 32	8	34	9	2.97	0.005
RH Anterior middle temporal gyrus		BA 38	41	-2	-21	3.19	0.003
RH Anterior inferior temporal gyrus		BA 38	35	3	-30	3.53	0.001
RH Orbital gyrus		BA 11	23	40	6	3.24	0.003
Stargardt macular dystrophy > Normal vision							
LH Inferior parietal lobule		BA 39	-40	-49	30	3.43	0.002
LH Parieto-occipital sulcus/Cuneus		BA 19	-7	-71	24	3.19	0.003
RH Cuneus		BA 19	8	-69	27	3.68	0.001
RH Parieto-occipital sulcus/ Precuneus		BA 7/BA 19	8	-65	28	3.62	0.001
Normal vision > Stargardt macular dystrophy							
LH Orbital gyri		BA 47	-25	39	1	2.79	0.008
RH Superior temporal sulcus		BA 21	50	-17	-9	3.86	0.000
RH Middle temporal gyrus		BA 38	50	-8	-15	3.27	0.002
RH Orbital gyri		BA 47	20	40	0	4.57	0.000
Stargardt macular dystrophy > retinitis pigmentosa tunnel vision							
LH Superior occipital gyrus		BA 18	-22	-89	27	3.68	0.001
LH Parieto-occipital sulcus		BA 19	-7	-68	30	2.51	0.017
RH Inferior parietal lobule		BA 19	47	-56	30	3.00	0.005
RH Parieto-occipital sulcus/cuneus		BA 19	5	-77	30	3.19	0.003
RH Precuneus		BA 7	8	-70	34	2.85	0.007
retinitis pigmentosa tunnel vision > Stargardt macular dystrophy							
LH Fusiform gyrus/Collateral sulcus		BA 37	-28	-56	-12	3.25	0.003
LH Inferior occipital gyrus		BA 18	-40	-80	-12	3.39	0.002
LH Supramarginal gyrus		BA 40	-49	-20	18	3.85	0.000
ROI: Peripheral V1 (regressed central V1)							
retinitis pigmentosa tunnel vision > Normal vision							
RH Inferior parietal lobule		BA 39	56	-50	36	3.61	0.001
RH Posterior middle frontal gyrus		BA 6	44	1	42	4.48	0.000
RH Anterior middle frontal gyrus		BA 44	35	28	33	3.01	0.005
RH Superior frontal gyrus (BA 9)		BA 9	11	31	48	3.48	0.001
Normal vision > retinitis pigmentosa tunnel vision							
LH Middle occipital gyrus		BA 18	-28	-89	-6	3.75	0.001
LH Superior occipital gyrus		BA 18	-25	-89	3	3.05	0.004
LH Middle temporal gyrus		BA 21	-55	-17	0	3.91	0.000
LH Post central gyrus		BA 2	-13	-38	51	4.20	0.000
RH Inferior occipital gyrus		BA 18	33	-86	-18	3.04	0.004
RH Middle occipital gyrus		BA 18	26	-80	3	4.24	0.000
RH Superior occipital gyrus		BA 18/19	20	-80	21	3.19	0.003
RH medial central sulcus/medial post and precentral		-	8	-41	59	3.26	0.002
Stargardt macular dystrophy > Normal vision							
LH Lingual Gyrus		BA 19	-22	-65	-9	2.91	0.006
RH Lingual gyrus		BA 19	17	-50	-6	3.26	0.002
RH Fusiform gyrus		BA 20	47	-38	-15	4.54	0.000
RH parahippocampal gyrus		BA 35	35	-31	-21	3.10	0.004
RH Inferior temporal gyrus		BA 20	55	-42	-11	2.53	0.016
RH Inferior occipital gyrus		BA 18	44	-68	-12	3.04	0.004
RH Inferior temporal gyrus		BA 20	53	-47	-9	3.57	0.001
RH Inferior Temporal sulcus		BA 19	35	-68	6	3.42	0.002
RH Orbital gyrus		BA 11	14	40	-3	3.49	0.001
Normal vision > Stargardt macular dystrophy							
LH Anterior cingulate gyrus		BA 24	-10	22	30	3.03	0.005
LH Cuneus		BA 18	-7	-71	27	3.26	0.002
RH Cuneus/Parieto-occipital sulcus		BA 18	8	-65	27	4.05	0.000
RH Pre-cuneus		BA 7	8	-65	27	4.05	0.000
Stargardt macular dystrophy > retinitis pigmentosa tunnel vision							
LH Lingual gyrus/Collateral sulcus		BA 19	-25	-62	-15	4.34	0.000
LH Fusiform gyrus		BA 19	-33	-68	-15	3.79	0.001
LH Inferior occipital gyrus		BA 18	-43	-80	-18	5.34	0.000
LH middle occipital gyrus		BA 19/19	-35	-86	-3	3.50	0.001
LH Central sulcus (dorsal)		BA 1/BA 4	-10	-35	57	3.21	0.003
LH Medial precentral gyrus		BA 4	0	-32	59	3.47	0.001
RH Lingual gyrus/Collateral sulcus		BA 19	23	-53	-6	3.81	0.001
RH Inferior occipital gyrus		BA 19	33	-65	-17	3.19	0.003
RH Fusiform gyrus		BA 37	38	-47	-18	4.25	0.000
RH Parahippocampal gyrus		BA 35	26	-29	-21	3.76	0.001
RH Inferior temporal gyrus (posterior)		BA 20	46	-50	-15	2.86	0.007
RH Inferior occipital gyrus		BA 18/19	38	-68	-15	4.59	0.000
RH Middle occipital gyrus		BA 18	32	-71	6	4.59	0.000
RH Superior occipital gyrus		BA 18	26	-80	16	4.07	0.000
RH Middle occipital gyrus/middle temporal gyrus		BA 19	41	-63	6	4.04	0.000
RH Superior temporal gyrus/Superior temporal sulcus		BA 21/22	50	-14	-6	3.80	0.001
RH Superior parietal lobule/Post central sulcus		BA 5	26	-38	45	3.61	0.001
RH Post central gyrus/Central sulcus		BA 2	29	-30	54	3.03	0.005
RH Precentral gyrus		BA 4	20	-17	54	3.09	0.004
retinitis pigmentosa tunnel vision > Stargardt macular dystrophy							
LH Cuneus		BA 19	-7	-71	27	-3.77	0.001
LH Anterior cingulate		BA 32	-4	22	24	-3.42	0.002
LH Middle frontal gyrus		BA 46	-28	40	21	-3.76	0.001
RH Inferior parietal lobule		BA 39	50	-59	30	-2.78	0.009
RH Middle frontal gyrus		BA 9	35	25	36	-4.46	0.000
RH Superior frontal gyrus		BA 9	14	31	45	-2.67	0.011
RH Cuneus		BA 19	11	-71	27	-3.63	0.001

**Table 1. Peaks of functional connectivity differences between groups.** ROI: region-of-interest. *Peaks x,y,z: Talairach coordinates. P values corrected for multiple comparisons. LH: Left hemisphere. RH: Right hemisphere. BA: Brodmann areas.*



### ***3. Étude 3 : Importance of eye position on spatial localization in blind subjects wearing an Argus II retinal prosthesis***

La troisième étude porte sur la problématique de la coordination visuo-motrice chez les sujets aveugles, et porteurs depuis 4 ans d'une prothèse rétinienne Argus II<sup>R</sup>.

Dans ces dispositifs, une caméra solidaire de la tête capte l'information visuelle, laquelle, transformée, sera transmise à une grille d'électrodes fixée sur la rétine (voir partie 2.2.2. les prothèses rétiniennes). Si le recours à une caméra déportée présente des avantages, il impose en revanche au sujet d'opérer des mouvements de tête, pour réorienter la caméra et permettre l'exploration de l'environnement visuel. Cet aménagement est susceptible d'altérer dans certaines situations l'appréciation de la position de l'image visualisée. La difficulté provient de ce que, la capture de l'image dépend ici de l'orientation donnée à la caméra alors que le mécanisme physiologique qui détermine la localisation de l'image prend en compte la position des yeux. Or, la connaissance par le cerveau de la position de l'œil dans l'orbite dépend à la fois des afférences proprioceptives et de la « copie efférente » de la commande motrice (von Helmholtz 1866; Bridgeman 1995; Blouin et al. 2002). Ainsi, chez le sujet voyant, les manipulations expérimentales de la position de l'œil altèrent le processus de localisation (Gauthier et al. 1990a, 1990b, 1994) et démontrent que la localisation perçue d'une image est contingente à la direction du regard. Le sujet aveugle continue cependant à réaliser des mouvements des yeux en dépit de leur inutilité apparente à la suite de la perte de la vision (Leigh and Zee 1980).

Au cas où une dissociation se produit entre les directions respectives des yeux et de la caméra, il devrait donc apparaître un conflit d'informations sur la localisation spatiale de l'image visualisée, entraînant un trouble de la coordination visuo-motrice dans les gestes contrôlés par la vue. Ces éléments nous amènent à nous interroger sur l'impact des mouvements des yeux dans la perception de la localisation des images générées par ce type de prothèse. En d'autres termes, en quelle mesure la dissociation des directions de la tête et des yeux influence la localisation perçue des informations visuelles produites par l'implant ? La problématique d'un potentiel déplacement illusoire de l'image chez des patients implantés d'une prothèse

rétinienne avec système de caméra avait déjà été évoquée par quelques auteurs, qui en avaient défini les bases théoriques (Palanker et al. 2005; Cohen 2007; Stiles et al. 2011; Shepherd et al. 2013). Cependant, ce potentiel conflit n'a jamais été évalué chez de tels patients.

Dans les suites de l'implantation de la prothèse, les patients ont suivi une rééducation fonctionnelle durant laquelle ils ont été entraînés à maintenir leur regard en position primaire lors de tâches de localisation (Humayun et al. 2009). Mais certains patients indiquent tout de même éprouver des difficultés de coordination visuo-motrice lorsqu'ils doivent porter la main vers une cible visuelle ou saisir un objet (Humayun et al. 2012; Kotecha et al. 2014). En conséquence, nous avons souhaité déterminer si un tel conflit d'informations avait pu être corrigé après plusieurs années d'utilisation du dispositif ou s'il était encore présent.

Dans l'article suivant, nous avons ainsi étudié chez des patients atteints de rétinopathie pigmentaire et équipés depuis 4 ans d'une prothèse rétinienne incluant un système de caméra embarqué (Argus II<sup>R</sup>), les questions suivantes :

- Dans quelle mesure un mauvais alignement des directions de la tête et du regard pouvait se produire lors d'une tâche de localisation de cibles sur écran (tête et regard libres).
- L'impact d'une telle dissociation sur les processus de localisation spatiale lors d'une tâche durant laquelle les directions du regard et de la tête sont imposées.
- Ce que les patients ont eux-mêmes pu observer de leur comportement, lorsqu'ils recherchent un objet et tentent de le saisir.

Les résultats de cette étude apportent d'importantes informations sur la dissociation de la position de la tête et du regard chez ce type de patients, la place du réflexe vestibulo-oculaire dans ce contexte, et les stratégies développées par ces sujets après 4 ans d'utilisation du système pour tenter de compenser ce biais potentiel dans le processus de localisation de l'image. Ces observations devraient s'avérer utiles pour l'optimisation des procédures de rééducation de ces patients, et dans la conception des futures générations de prothèses rétiniennes.

## Importance of Eye Position on Spatial Localization in Blind Subjects Wearing an Argus II Retinal Prosthesis

Norman Sabbah,<sup>1-4</sup> Colas N. Authié,<sup>1-4</sup> Nicolae Sanda,<sup>1-4</sup> Saddek Mohand-Said,<sup>1-4</sup> José-Alain Sahel,<sup>1-6</sup> and Avinoam B. Safran<sup>1-4,7</sup>

<sup>1</sup>Sorbonne Universités, UPMC Université Paris 06, UMR S968, Institut de la Vision, Paris, France

<sup>2</sup>INSERM, U968, Institut de la Vision, Paris, France

<sup>3</sup>CNRS, UMR 7210, Institut de la Vision, Paris, France

<sup>4</sup>Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts, INSERM-DHOS CIC 1423, Paris, France

<sup>5</sup>Institute of Ophthalmology, University College of London, United Kingdom

<sup>6</sup>Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild, Paris, France

<sup>7</sup>Department of Clinical Neurosciences, Geneva University School of Medicine, Geneva, Switzerland

Correspondence: Avinoam B. Safran, Institut de la Vision, Unité Mixte de Recherche S 968, Paris, France; avinoam.safran@unige.ch.

Submitted: August 6, 2014

Accepted: November 4, 2014

Citation: Sabbah N, Authié CN, Sanda N, Mohand-Said S, Sahel J-A, Safran AB. Importance of eye position on spatial localization in blind subjects wearing an Argus II retinal prosthesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:8259-8266. DOI:10.1167/iov.14-15392

**PURPOSE.** With a retinal prosthesis connected to a head-mounted camera (camera-connected prosthesis [CC-P]), subjects explore the visual environment through head-scanning movements. As eye and camera misalignment might alter the spatial localization of images generated by the device, we investigated if such misalignment occurs in blind subjects wearing a CC-P and whether it impacts spatial localization, even years after the implantation.

**METHODS.** We studied three subjects blinded by retinitis pigmentosa, fitted with a CC-P (Argus II) 4 years earlier. Eye/head movements were video recorded as subjects tried to localize a visual target. Pointing coordinates were collected as subjects were requested to orient their gaze toward predetermined directions, and to point their finger to the corresponding perceived spot locations on a touch screen. Finally, subjects were asked to give a history of their everyday behavior while performing visually controlled grasping tasks.

**RESULTS.** Misaligned head and gaze directions occurred in all subjects during free visual search. Pointing coordinates were collected in two subjects and showed that median pointing directions shifted toward gaze direction. Reportedly all subjects were unable to accurately determine their eye position, and they developed adapted strategies to perform visually directed movements.

**CONCLUSIONS.** Eye position affected perceptual localization of images generated by the Argus II prosthesis, and consequently visuomotor coordination, even 4 years following implantation. Affected individuals developed strategies for visually guided movements to attenuate the impact of eye and head misalignment. Our observations provide indications for rehabilitation procedures and for the design of upcoming retinal prostheses. (ClinicalTrials.gov number, NCT00407602.)

**Keywords:** retinal prostheses, eye movements, spatial localization

Retinitis pigmentosa (RP) is a potentially blinding degenerative disease of the retina. The condition results in the destruction of photoreceptors, but characteristically spares other retinal neurons.<sup>1</sup>

Various biologic and bioelectronic approaches have been proposed to restore some vision in individuals blinded by RP.<sup>2,3</sup> Particular interest has been generated by the development of retinal prostheses.<sup>4</sup> These devices are designed to electrically stimulate preserved cells in the inner retina and thus to produce a neural signal that is eventually conveyed by optic nerves to the brain, where visual percepts are generated.<sup>5</sup>

Clinical trials with retinal prostheses have brought promising results.<sup>6</sup> Subjects fitted with such systems can identify windows and doors; some of them are able to count fingers and even to read short sentences presented on a computer screen.<sup>6-8</sup> Moreover, retinal prostheses provide invaluable

visual information to perform visually directed movements, such as following a layout on the ground or seizing objects.<sup>9-11</sup>

According to their underlying technology, retinal prostheses can be categorized into two general groups. One comprises devices consisting of a photodiode array placed close to the retina,<sup>12</sup> receiving and converting light into electrical impulses. The other comprises systems including a microcamera fitted to a glass frame,<sup>6</sup> which records pixelated visual information that is eventually converted into an electronic signal; this is then sent to a microelectrode implant fixed onto the retina. With both techniques, the produced electrical signals stimulate preserved retinal cells (essentially retinal bipolar and ganglion cells), which start processing the signal and forward it along anterior visual pathways to the brain, where visual percepts are generated.<sup>5</sup>

Over currently available photovoltaic-based systems, camera-connected devices demonstrate the benefits of providing

preprocessed information, allowing magnification and other image optimization that extend the functionality of the prosthesis beyond the spatial resolution limited by the electrode number and spacing (Sahel J-A, et al. *IOVS* 2013;54:ARVO E-Abstract 1389). However, subjects fitted with a camera-connected prosthesis (CC-P) initially show difficulties in visuomotor coordination, such as misdirecting their hand while trying to seize an object using the visual information provided by the device (Sabbah N, Authié CN, Sanda N, Mohand-Said S, Sahel J-A, Safran AB, unpublished observations, 2014). This might be related to the fact that, in contrast to normal individuals who spatially locate the image according to gaze direction, these subjects need to visually locate the image according to the camera (i.e., head) orientation.<sup>13</sup> Given that experimental manipulation of the eye position alters the localization process of visual percepts in healthy individuals,<sup>14–16</sup> and because eye movements still occur in blind subjects,<sup>17</sup> one might wonder whether gaze shifts potentially modify perceived location of the images generated by the prosthetic device. In more general terms, one might raise the question whether dissociating eye and head directions tends to disturb spatial localization of images produced by such prostheses. This potential information conflict was suggested by some authors to occur in RP subjects fitted with a camera-based prosthetic device,<sup>13,18</sup> but to our knowledge it has not been properly evaluated in affected individuals. This prompted us to explore the issue. Moreover, considering that following implant surgery, CC-P-fitted individuals are advised to attempt maintaining their eyes in primary position, and that neural processing is reorganized following prosthetic implantation,<sup>19</sup> we wondered whether, following years of regular use of the device, some potential information conflict still occurred as a result of eye and head misalignment. This investigation was therefore conducted in individuals who received a CC-P 4 years prior to our examinations.

We investigated (1) whether head and gaze misalignment occurs during head-free visual search; (2) the impact of this eventual dissociation on the spatial localization process during a task in which eyes and head directions were controlled; and (3) subjects' observations of their own behavior when attempting to seek and grasp an object.

Study results were expected to provide valuable information on the dissociation of eye and head positions, the strategies used by the subjects to manage the presumably biased image localization processes after 4 years of training, and important indications for optimizing rehabilitation procedures of the affected individuals. These findings might also be taken into account for the design of upcoming generations of retinal prostheses and training protocols.

## SUBJECTS AND METHODS

The study included three male subjects (subjects 1, 2, and 3), right-handed, aged 53, 61, and 64 years, respectively. They all suffered from advanced RP, with a visual acuity reduced to light perception. Four years prior to study inclusion, they had their right eye fitted with a 60-electrode epiretinal prosthesis (Argus II; Second Sight Medical Products, Sylmar, CA, USA) at the Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts in Paris. This prosthesis is connected to an external device consisting of a video camera and transmitter mounted on eyeglasses and a video processor unit that converts the image into electronic signals.<sup>6</sup>

Our study is related to the multicenter feasibility protocol for the Argus II retinal prosthesis system; it was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and applicable regulations for medical device clinical trials in the different

countries where the study was conducted ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), registration number NCT00407602). The study has been approved by ethics committees and institutional review boards of participating institutions, as well as governmental health agencies in these countries. All subjects signed an informed consent for their participation, including the use of video recordings and photographs for publication.

During the tests, the subjects were seated, at a viewing distance of 40 cm from the tactile screen (Elotouch 1928L; ELO Touch Solutions, Menlo Park, CA, USA) showing a 4/3 format, 19-inch diagonal, and 1280 × 1024 resolution, subtending 51° horizontally × 40° vertically. The standard deviation of error of the tactile screen is not greater than 8 pixels (i.e., approximately 2.5 mm). On that screen, white targets were displayed over a black background. Targets were 35 pixels wide on the touch screen (i.e., approximately 1 cm, or 1.5° at 40 cm). Therefore, according to its location, the stimulus will activate one to four electrodes of the retinal prosthesis.

To perform the requested visual tasks, the subjects used the visual information provided by their retinal prosthesis. Tests were conducted in a darkened room. Eye and head movements were recorded by an infrared camera (either a Somikon DV-883-IR [Pearl Diffusion, Selestat, France] or a HDR-XR500 [Sony, Tokyo, Japan]) positioned under the touch screen.

## Misalignment of Head and Gaze Directions During Visual Search

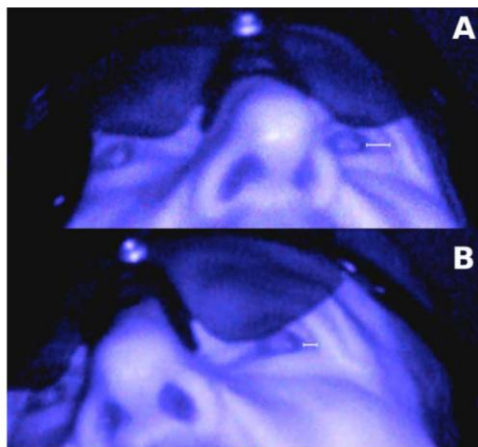
To determine whether obvious misalignment occurred between head and gaze directions during visual search, the examiner triggered the presentation of a white spot at a random location on the screen. With the prosthetic device on, subjects were asked to localize and touch the target on the touch screen with their right index finger. The procedure was repeated 20 times. Head and eye movements were recorded using an infrared camera; recordings were later reviewed to qualitatively determine whether head and gaze directions were misaligned during visual search and target detection.

## Effect of Gaze Orientation on Target Localization

Before starting the evaluation procedure, we trained the subjects to shift their gaze eccentrically without moving the head. As blind individuals are able to orient their gaze direction toward a proprioceptive cue (e.g., their hand),<sup>17</sup> our subjects were requested to direct their eyes to their right index finger positioned by the examiner against the screen on five successive locations, namely, at the center of the screen and then to the right and to the left, up, and down, 4 cm (i.e., approximately 7°) from screen borders. Subjects were requested to memorize these locations for the subsequent evaluation procedure.

Testing was then conducted as follows. While the subject, using his eyeglass-mounted camera, was asked to visualize a target presented at the center of the screen and to maintain his head still, he was requested to shift his gaze toward five potential directions prescribed by the examiner, that is, at the screen center, up, down, right, and left. After completing each requested gaze shift, the subject had to immediately indicate the perceived position of the visual target by pressing with his right index finger on the touch screen at the corresponding location. The procedure included 50 trials, 10 at each of the five tested locations, performed in a pseudo-random order. Horizontal and vertical screen coordinates of each pointed locations were recorded.





**FIGURE 1.** Subject 1. Vestibulo-ocular reflex observed during search head movements. (A) Before head rotation, eyes are oriented rightward; (B) following head rotation to the right, gaze remains stable in space. Note that, in the left eye, distance (white line) between the limbus and temporal canthus is reduced in (B) compared with (A).

For data analysis, pointed locations were grouped according to associated gaze directions. A Mann-Whitney test with Bonferroni correction for multiple comparisons was applied between each pointing group for values measured along horizontal and vertical axes, respectively.

#### Subject's Appreciation of His Visual Localization Abilities, and Perceived Gaze Position

The tested subject was asked to describe the strategy used in everyday life for localizing and then seizing an object, using the information provided by the implant, and to indicate whether he perceived his gaze orientation.

### RESULTS

#### Subject 1

**Misalignment of Head and Gaze Directions During Visual Search.** Camera recordings demonstrated that during visual search in the head-free condition, contraversive eye movements (i.e., vestibulo-ocular reflex [VOR]) occurred upon head rotations (Fig. 1). Moreover, it was observed that finger

pointing was occasionally performed while the CC-P-fitted eye and camera were misaligned.

#### Effect of Gaze Orientation on Target Localization.

When subject 1 was for the first time requested to shift gaze toward a determined direction while keeping head stable, he was unable to carry out the task, and instead turned both eyes and head in a conjugate manner. After several attempts, however, he succeeded in volitionally dissociating gaze and head directions and performing the task. Subject 1 performed the requested finger pointing within the limits of the screen.

Median pointing directions were shifted toward the gaze direction (Mann-Whitney tests  $P < 0.01$ , see Table 1 and Fig. 2). Thus, with left gaze, pointing coordinates were significantly shifted to the left of the center. Conversely, with right gaze, pointing coordinates were significantly shifted to the right. With up and down gaze, locations were respectively significantly shifted upward and downward of the center.

Independently of this effect of gaze direction, it appeared that the pointing locations of grouped right, center, and left gaze conditions were significantly shifted downward (when compared to the central target position, Mann-Whitney tests  $U = 23$ ,  $n = 30$ ,  $P < 0.01$ ). Also, the pointing locations of grouped up, center, and down conditions were significantly shifted rightward (Mann-Whitney tests  $U = 462$ ,  $n = 30$ ,  $P < 0.01$ , see Fig. 2).

#### Subject's Appreciation of His Visual Localization

**Abilities, and Perceived Gaze Position.** Subject 1 reported that in everyday life, to accurately localize and then seize an object using the implant image, he first attempted to get the target image in the viewing field, then performed successive small head movements, either horizontally or vertically. If he had not accomplished these preliminary oscillatory head movements, he reportedly failed to grasp the object. Moreover, the subject indicated that he only roughly perceived where his gaze was directed.

#### Subject 2

**Misalignment of Head and Gaze Directions During Visual Search.** Camera recordings showed that during head-free visual search, head rotations induced reflexive contraversive eye movements (Fig. 3; Supplementary Video S1). Moreover, misaligned head and gaze directions were also observed when the subject detected and intended to point to the target on the screen (Fig. 4; Supplementary Video S2).

#### Effect of Gaze Orientation on Target Localization.

From the start, subject 2 was able to direct his gaze toward the directions indicated by the examiner. He performed the requested finger-pointing task within the limits of the screen.

In 7 out of 50 trials, subject 2 did not press firmly enough on the screen when indicating the perceived location, and the corresponding results could not be recorded and taken into account.

Median pointing directions were shifted toward the gaze direction (Mann-Whitney tests  $P < 0.01$ , see Table 2 and Fig.

**TABLE 1.** Subject 1: Finger-Pointing Coordinates Grouped by Gaze Direction Compared to Those Obtained With Gaze Directed to the Center

Pointing Coordinates	Condition 1	Condition 2	Statistics
Horizontal	Right gaze	Gaze to the center	$U = 99$ , $n1 = n2 = 10$ , $P = 0.0002$
	Left gaze	Gaze to the center	$U = 100$ , $n1 = n2 = 10$ , $P = 0.0001$
Vertical	Up gaze	Gaze to the center	$U = 100$ , $n1 = n2 = 10$ , $P = 0.0018$
	Down gaze	Gaze to the center	$U = 100$ , $n1 = n2 = 10$ , $P = 0.0001$

Values recorded along the horizontal axis and those recorded along the vertical are considered independently.  $U$ , Mann-Whitney values;  $n1$ , first condition sample size;  $n2$ , second condition sample size;  $P$ , statistical significance.

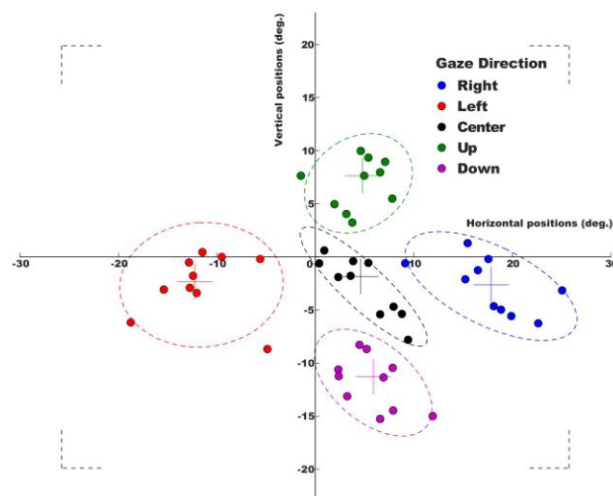


FIGURE 2. Subject 1. Coordinates of pointing locations, colored according to gaze directions. Colored crosses indicate respective median pointing positions for each tested gaze direction, and dashed ellipses indicate confidence intervals (2 SD). Dotted corners show the limits of the screen.

5), except for the down gaze condition. Thus, along the horizontal axis, as with subject 1, left gaze pointing coordinates were significantly shifted to the left, and right gaze pointing locations were significantly shifted to the right of the center. However, along the vertical axis, the pointing location was not affected for the down gaze condition.



FIGURE 3. Subject 2. Vestibulo-ocular reflex observed following search head movements. (A) Before head rotation, both head and eyes are oriented forward; (B) after head rotation to the left, gaze remains directed forward, being stabilized in space by VOR. Note that, in the right eye, distance (white line) between the limbus and temporal canthus is reduced in (B) compared with (A) (see Supplementary Video S1).

Independently of this effect of gaze direction, it appeared that the pointing locations of grouped right, center, and left gaze conditions were significantly shifted downward (when compared to the central target position, Mann-Whitney tests  $U = 400$ ,  $n = 31$ ,  $P < 0.01$ ). In addition, the pointing locations of grouped up, center, and down conditions were significantly shifted rightward (Mann-Whitney tests  $U = 258$ ,  $n = 23$ ,  $P < 0.01$ , see Fig. 5).

**Subject's Appreciation of His Visual Localization Abilities, and Perceived Gaze Position.** In everyday life, in order to localize an object using the implant-generated image and to then seize that item, subject 2 reportedly first searched the target through rather ample head scans. Then, when the target had been perceived, he performed smaller horizontal head movements to more precisely pinpoint target location. The subject added that he proceeded this way because if he directed his hand as soon as he perceived the object, he would consistently fail to reach it.

He further indicated that he did not perceive accurately where his eyes were directed, except when he drove his eyes



FIGURE 4. Subject 2. Misaligned head and right (CC-P fitted, viewing) eye directions at the time the subject just detected and was intending to point to the target on the screen (see Supplementary Video S2).

TABLE 2. Subject 2: Finger-Pointing Coordinates Grouped by Gaze Direction Compared to Those Obtained With Gaze Directed to the Center

Pointing Coordinates	Condition 1	Condition 2	Statistics
Horizontal	Right gaze	Gaze to the center	$U = 100, n1 = n2 = 10, P = 0.0012$
	Left gaze	Gaze to the center	$U = 99, n1 = n2 = 10, P = 0.0024$
Vertical	Up gaze	Gaze to the center	$U = 100, n1 = 8, n2 = 10, P = 0.0005$
	Down gaze	Gaze to the center	$U = 42, n1 = 5, n2 = 10, P = 0.3996$

Values recorded along the horizontal axis and those recorded along the vertical axis are considered independently.  $U$ , Mann-Whitney values;  $n1$ , first condition sample size;  $n2$ , second condition sample size;  $P$ , statistical significance.

to a very eccentric position, as he then experienced a feeling of intraorbital tension.

### Subject 3

**Misalignment of Head and Gaze Directions During Visual Search.** During search head movements, subject 3 showed VOR contraversive ocular movements (Fig. 6; Supplementary Video S3). Moreover, video recording demonstrated the occurrence of camera and eye misalignment at the time the subject detected the stimulus and was about to reach it (Fig. 7; Supplementary Video S4).

**Effect of Gaze Orientation on Target Localization.** Subject 3 was unable to carry out the requested tasks. During both training and evaluation phases, he was incapable of volitionally dissociating eye and head orientations in a dependable manner. Very rarely, he did succeed in shifting only his eyes laterally, but then his gaze swiftly drifted back to the primary position before he was able to point to the perceived target.

**Subject's Appreciation of His Own Visual Localization Abilities, and Perceived Gaze Position.** Subject 3 was unable to describe any strategy used in his everyday life to reliably reach an object perceived with his prosthetic device. He added that he could not perceive the position of his eyes.

### DISCUSSION

Our results demonstrated that in two of the three subjects fitted with a camera-connected retinal prosthesis, (1) periods of head and gaze misalignment occurred during head-free visual search; (2) the perceptual location of the image was affected by gaze position and, consequently, the conflict between head (i.e., camera) and gaze information affected visuomotor coordination even 4 years after implantation; and (3) adaptive strategies were developed to partly overcome that inconvenience. The third subject (subject 3) was unable to consistently perform some requested tasks and therefore could not be adequately investigated.

Impact of gaze direction on visual localization has been investigated in healthy individuals. Gauthier and colleagues<sup>14,15</sup> showed that occluding one eye and then deviating that eye induced a hand-pointing error to a visual target seen by the uncovered eye. They noted that the perceived target location was shifted in the direction to which the manipulated eye was deviated. The same authors later obtained similar results by rotating instead of deviating the eye.<sup>16</sup> They suggested that proprioceptors in the deviated eye muscles were responsible for location misjudgment.<sup>14,16</sup> Goodwin and colleagues<sup>20</sup> produced an illusion of visual target movement by vibrating extraocular muscles in a sighted individual; and again the phenomenon was ascribed to the activation of proprioceptive

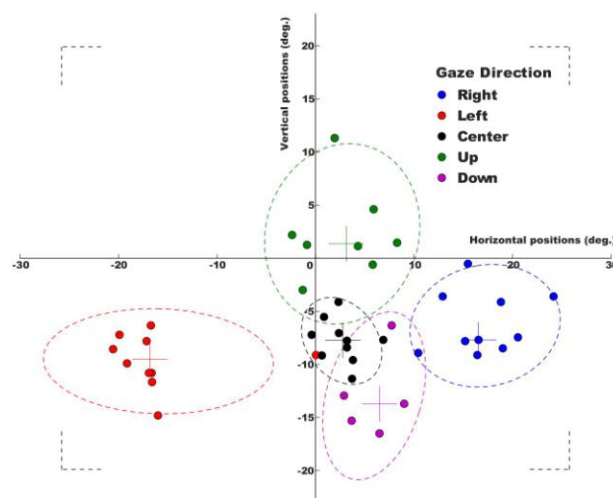


FIGURE 5. Subject 2. Coordinates of pointing locations, colored according to gaze directions. Colored crosses indicate respective median pointing positions for each tested gaze direction, and dashed ellipses indicate confidence intervals (2 SD). Dotted corners show the limits of the screen.





**FIGURE 6.** Subject 3. Vestibulo-ocular reflex observed following search head movements. (A) Before head rotation. (B) After head rotation to the right, eyes perform a contraversive leftward movement, as shown by the fact that in the left eye, distance (white line) between the limbus and temporal canthus is reduced in (B) compared with (A). Note, however, that VOR gain is less than 1, as in (B), corneal light reflex is slightly shifted to the right compared with (A). Gaze does not exhibit a noteworthy shift when compared to the magnitude of head rotation (see Supplementary Video S3).

receptors, leading the individual to misjudge target location. Similar localization errors have been observed in clinical conditions. Lewis and Zee<sup>21</sup> reported altered visuospatial perception in a patient with trigeminal-oculomotor synkinesis trying to point to visual targets, a phenomenon also attributed to proprioceptive disturbances.

An additional mechanism known as efference copy, which takes into account the message generated by the cerebral command to modify gaze direction, is also considered to contribute to perceptual integration of gaze direction, hence to perceptual localization of the image.<sup>22,23</sup>

We therefore assume that in our testing procedure, when asking tested subjects to shift gaze, both proprioceptive information and efference copy contributed to perceived gaze direction and hence to visual localization process.

During head-free visual search, we distinctly observed periods of camera and gaze misalignment (Figs. 1, 3, 4, 6, 7; Supplementary Videos S1–S4). At least some of them appeared to be generated by VOR upon head/camera scans. In healthy subjects, VOR is intended to stabilize gaze in space during head rotations, and consequently to stabilize the visual percept of the environment. In spite of its apparent uselessness when visual function is lost, VOR still occurs in individuals with late acquired blindness, although VOR gain is then reduced as compared to the gain in sighted subjects.<sup>24</sup> The importance of vestibular function in the process of visuospatial localization is well illustrated by the occurrence, in vestibular disorders, of illusory oscillatory movements of the image (so-called oscillopsia) related to changes of eye position in space.<sup>25</sup>

It was therefore expected that VOR would be observed in our subjects and was conceivable that occurrence of such eye movements could impact visual localization. Obviously, it would be interesting to measure the effects of such reflexive ocular movements on spatial localization. However, quantifying



**FIGURE 7.** Subject 3. Camera and right (CC-P fitted) eye are misaligned at the time the subject detected the stimulus and was about to reach it (see Supplementary Video S4).

ing VOR and correlating eye deviation with the degree of bias in spatial perception was not feasible in our study as a result of limitations in available eye-tracking systems. Infrared eye trackers require a calibration procedure that cannot be properly performed in blind individuals,<sup>26</sup> and the use of magnetic search coils is not acceptable in subjects wearing a retinal prosthesis, as the conjunctiva of affected individuals is vulnerable.<sup>6</sup> We therefore decided to video record eye and head movements. This procedure demonstrated that ocular/camera misalignment periods obviously occurred during both target search and finger-pointing preparation, and has shed some light on the nature of the oculomotor mechanisms involved. However, due to the irregularity of head movements and occasional periods of eye masking, for example, by blinks, video recordings did not enable us to determine the proportion of time when misalignment was obvious.

Subjects' reports on strategies used when searching an object using the CC-P and eventually attempting to seize it were most informative with regard to the presumed effect of contraversive eye movements following head rotation. Indeed, both subjects 1 and 2 indicated that their grasping attempts were consistently misdirected if performed as soon as the object was detected. In such a condition, before taking hold of the seen object, they would perform several back and forth head turns, regressive in amplitude, before attempting to seize the item.

We therefore believe that in our subjects, ocular rotation—opposite to the search head movement by dissociating eye and head (i.e., camera) directions—provoked a misestimation of the image position. Subsequent regressive back and forth head turns presumably contributed to bringing gaze closer to its primary position, aligned with the camera direction, thus providing more accurate information on the image position in space. It is, however, also conceivable that these to-and-fro head movements were conducted also to optimize delineation of the image perceived in the seeing window offered by the retinal implant,<sup>27</sup> as well as to refresh the visual percept generated by the prosthesis, which often swiftly fades upon stable fixation.<sup>28</sup>

Noteworthy observations were additionally made when subjects were first requested to shift gaze to a prescribed direction while keeping their heads stable.

The cause of the slight global downward and rightward bias observed in our patients is speculative. To optimize perceptual spatial localization of the information provided by the prosthesis, following implantation surgery the patients underwent a rehabilitation procedure consisting of the following two phases. First, a computerized processing developed by the



manufacturer (Second Sight Medical Products) allowed aligning the center of the field of view of the camera with the field of view processed by the retinal prosthesis. Second, the patients were trained to keep their gaze in primary position and perform pointing tasks to random visual targets recorded by the head-mounted camera, being informed after each trial by auditory feedback on errors observed. They thus progressively improved accuracy in their visuomotor coordination. The global bias observed in the pointing task conducted in our study possibly reflected a slightly shifted system positioning (e.g., retinal prosthesis position in the retina, camera settings) or a trend of patient's resting gaze position to shift in such conditions. However, importantly, this slight global shift does not question the significance of our observations regarding the effect of gaze/camera misalignment on spatial localization.

Two of the tested subjects (subjects 1 and 3) were found to be initially incapable of complying with the request, and instead turned both eyes and head toward the indicated direction. After several attempts, however, they both eventually succeeded in voluntarily dissociating gaze and head directions. In contrast, the third individual (subject 2) showed no apparent difficulty in performing, from the start, the requested isolated ocular movement. It is conceivable that the reinforced coupling of eye and head positions expressed, on the one hand, in subjects 1 and 3 by the relative difficulty of voluntarily dissociating them and, on the other hand, in subjects 1 and 2 by to-and-fro regressive head turns following visual search, might represent adaptive processes in the motor control, preventing the occurrence of erroneous image localization. While the former would contribute to preventing the dissociation of eye and head directions, the latter would help in realigning them when dissociated.

Since implantation was performed 4 years prior to our study, subjects were repeatedly advised to keep their gaze straight ahead, thus avoid dissociating eye and head movements, which was presumed to generate distorted spatial orientation. That training might have contributed to the development of the adaptive process observed here, although our findings showed that the individuals investigated were unable to indicate their eye position, or at best only roughly, and consequently to precisely control gaze direction. The lack of gaze direction control could be another argument to explain the dissociation of gaze and head positions when subjects were about to detect and reach a target during visual search. Moreover, these subjects demonstrated VOR, dissociating eye and head positions in an uncontrolled manner. These findings show the limits of adaptive processes that could be developed by the subjects after 4 years of training.

When gaze was laterally directed, two of the tested subjects (subjects 1 and 2) were able to maintain eccentric eye position, whereas the remaining one (subject 3) could not prevent his eyes from rapidly drifting back to the primary, straight-ahead position. As a result, perceptual image shift according to gaze changes could not be evaluated in this subject. This observation is in accordance with previous studies reporting that late blinds commonly exhibit difficulties in maintaining an eccentric gaze position.<sup>17</sup>

Our findings demonstrate, for the first time quantitatively, the importance of eye and camera axis alignment for blind individuals fitted with a camera-connected retinal prosthesis. They also identify conditions that contribute to achieving this alignment, those breaking it, and the adaptive strategies developed to manage situations when information provided on spatial image localization is conflicting, 4 years after implantation.

This study was conducted with a limited patient population, since the Argus II is an innovative retinal prosthetic device implanted in only few patients in the world. However,

these observations can have a significant impact with regard to optimization of the functional rehabilitative procedures of affected individuals. Moreover, in the design of future generations of CC-P, these issues should be addressed. From that perspective, a suggestion has been to develop devices including a head-mounted wide-angle camera showing part of the image contingent to gaze direction, or using a microcamera implanted in the eye.<sup>13,29</sup>

### Acknowledgments

The authors thank Alexandre Leseigneur, OD, and Céline Chaumette, OD, for their assistance during test performance; Johan Lebrun, engineer, for computer programming; Gregoire Cosandey, PhD, Avi Caspi, PhD, Jessy Dorn, PhD, Brian Coley, PhD, Mark Wexler, PhD, and William H. Sciple, PhD, for valuable discussion; and Katia Marazova, MD, PhD, and Anne-Fleur Barfuss, PhD, for editorial assistance.

Presented in part at the annual meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology, Orlando, Florida, United States, May 2014.

Supported by French state funds managed by the Agence Nationale de la Recherche (ANR) within the Investissements d'Avenir program (ANR-11-IDEX-0004-02) and by a grant from Humanix. This work was performed within the framework of the Labex LIFESENSES (ANR-10-LABX-65). The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

Disclosure: N. Sabbah, None; C.N. Authié, None; N. Sanda, None; S. Mohand-Said, None; J.-A. Sahel, Pixium Vision (C), GenSight Biologics (C), Sanofi-Fovea (C), Genesignal (C); A.B. Safran, None

### References

1. Santos A. Preservation of the inner retina in retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:511.
2. Busskamp V, Picard S, Sahel JA, Roska B. Optogenetic therapy for retinitis pigmentosa. *Gene Ther*. 2012;19:169-175.
3. Sahel JA, Léveillard T, Picard S, et al. Functional rescue of cone photoreceptors in retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251:1669-1677.
4. Chader GJ, Weiland J, Humayun MS. Artificial vision: needs, functioning, and testing of a retinal electronic prosthesis. *Prog Brain Res*. 2009;175:317-332.
5. Humayun MS, de Juan E, Dagnelie G, et al. Visual perception elicited by electrical stimulation of retina in blind humans. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:40-46.
6. Humayun M, Dorn J, Da Cruz L. Interim results from the international trial of Second Sight's visual prosthesis. *Opthalmology*. 2012;119:779-788.
7. Da Cruz L, Coley BF, Dorn J, et al. The Argus II epiretinal prosthesis system allows letter and word reading and long-term function in patients with profound vision loss. *Br J Ophthalmol*. 2013;97:632-636.
8. Zrenner E, Bartz-Schmidt KU, Benav H, et al. Subretinal electronic chips allow blind patients to read letters and combine them to words. *Proc Biol Sci*. 2011;278:1489-1497.
9. Humayun MS, Dorn JD, Ahuja AK, et al. Preliminary 6 month results from the Argus II epiretinal prosthesis feasibility study. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2009;2009:4566-4568.
10. Ahuja AK, Dorn JD, Caspi A, et al. Blind subjects implanted with the Argus II retinal prosthesis are able to improve performance in a spatial-motor task. *Br J Ophthalmol*. 2011;95:539-543.
11. Barry MP, Dagnelie G; Argus II Study Group. Use of the Argus II retinal prosthesis to improve visual guidance of fine hand movements. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:5095-5101.

12. Stingl K, Bartz-Schmidt KU, Besch D, et al. Artificial vision with wirelessly powered subretinal electronic implant alpha-IMS. *Proc Biol Sci.* 2013;280:20130077.
13. Stiles NRB, Nasiatka PJ, Hauer MC, Weiland JD, Humayun MS, Tanguay AR. An intraocular camera for retinal prostheses: restoring sight to the blind. In: Serpenguzel A, Poon A, eds. *Optical Processes in Microparticles and Nanostructures, Advanced Series in Applied Physics*. Vol 6. Singapore: World Scientific; 2011:385–429.
14. Gauthier GM, Nommay D, Vercher JL. Ocular muscle proprioception and visual localization of targets in man. *Brain.* 1990;113:1857–1871.
15. Gauthier GM, Nommay D, Vercher JL. The role of ocular muscle proprioception in visual localization of targets. *Science.* 1990;249:58–61.
16. Gauthier GM, Vercher JL, Zee DS. Changes in ocular alignment and pointing accuracy after sustained passive rotation of one eye. *Vision Res.* 1994;34:2613–2627.
17. Leigh RJ, Zee DS. Eye movements of the blind. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1980;19:328–331.
18. Cohen ED. Prosthetic interfaces with the visual system: biological issues. *J Neural Eng.* 2007;4:R14–R31.
19. Lee DS, Lee JS, Oh SH, et al. Cross-modal plasticity and cochlear implants. *Nature.* 2001;409:149–150.
20. Goodwin GM, McCloskey DI, Matthews PB. Proprioceptive illusions induced by muscle vibration: contribution by muscle spindles to perception? *Science.* 1972;175:1382–1384.
21. Lewis RF, Zee DS. Abnormal spatial localization with trigeminal-oculomotor synkinesis. Evidence for a proprioceptive effect. *Brain.* 1993;116:1105–1118.
22. Bridgeman B. A review of the role of efference copy in sensory and oculomotor control systems. *Ann Biomed Eng.* 1995;23:409–422.
23. von Helmholtz H. *Handbuch der physiologischen Optik*. Leipzig: Leopold Voss; 1866:874.
24. Sherman KR, Keller EL. Vestibulo-ocular reflexes of adventitiously and congenitally blind adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1986;27:1154–1159.
25. Jeong S-H, Oh Y-M, Hwang J-M, Kim JS. Emergence of diplopia and oscillopsia due to Heimann-Bielschowsky phenomenon after cataract surgery. *Br J Ophthalmol.* 2008;92:1402.
26. Schneider RM, Thurtell MJ, Eisele S, Lincoff N, Bala E, Leigh RJ. Neurological basis for eye movements of the blind. *PLoS One.* 2013;8:e56556.
27. Pérez Fornos A, Sommerhalder J, Rappaz B, Safran AB, Pelizzone M. Simulation of artificial vision, III: do the spatial or temporal characteristics of stimulus pixelization really matter? *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:3906–3912.
28. Pérez Fornos A, Sommerhalder J, Da Cruz L, et al. Temporal properties of visual perception on electrical stimulation of the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:2720–2731.
29. Caspi A, Arup A, Cosendai G, Greenberg R, Safran AB, Sahel JA. Retinal prosthesis: steering the line of sight with eye movements. Paper presented at: *36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*; August 26–30, 2014; Chicago, IL. Submission 2647.

## ***C. Discussion générale***

Nous avons ici exploré la réorganisation fonctionnelle du système visuel qui survient lorsque s'installe un déficit visuel tardivement acquis. Les études ont été conduites dans trois situations cliniques : après la perte du centre du champ visuel (dans la dystrophie maculaire de Stargardt), après la perte de la périphérie (dans la rétinopathie pigmentaire au stade de vision tunnelaire), et enfin après la perte totale de la vision (dans la rétinopathie pigmentaire au stade terminal). Les patients souffraient de dégénérescence rétinienne isolée, c'est-à-dire d'une pathologie dénuée d'atteinte cérébrale primaire associée, autorisant une analyse pertinente des processus de réorganisation fonctionnelle cérébrale ; en outre, les patients retenus avaient été sélectionnés sur la base d'examens cliniques rigoureux, permettant de constituer des groupes de sujets aux caractéristiques cliniques très similaires, en termes de pathogénie et d'étendue des déficits. L'analyse des processus plastiques reposait sur l'exploration de la connectivité fonctionnelle du cerveau à l'état de repos par imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle (IRMf), pour les études 1 et 2, et sur une approche comportementale dans l'étude 3.

Nous présenterons ici en un premier temps, les principaux résultats des études réalisées pour ce travail de thèse, et en dégagerons ensuite l'enseignement et les implications pratiques. Nous préciserons enfin les limites de ces démarches, et envisagerons les perspectives d'études futures sur la réorganisation cérébrale et comportementale secondaire aux déficits visuels tardivement acquis.

## ***1. Synthèse des principaux résultats***

Dans une première étape expérimentale, nous avons étudié par IRMf de repos, la connectivité fonctionnelle (CF) cérébrale de l'aire de Broca et des aires visuelles, chez des sujets aveugles et des sujets avec vision tunnelaire, comparée à celle de sujets sains. Nos résultats montrent dans les deux groupes de patients, une augmentation statistiquement significative de la CF entre l'aire de Broca et les régions désafférentées de V1, c'est-à-dire dans V1 périphérique chez les sujets avec vision tunnelaire et dans les régions V1 périphérique et V1 centrale pour les sujets aveugles. Les résultats montrent également que, lorsqu'on les compare aux sujets sains et sujets avec vision tunnelaire, les sujets aveugles ont une CF plus importante entre l'aire de Broca et plusieurs régions extrastriées incluant les gyri parahippocampique, fusiformes, occipital moyens et inférieurs droits.

Dans une seconde étude expérimentale, nous avons étudié par IRMf de repos, la connectivité fonctionnelle cérébrale des V1 centrale et V1 périphérique de patients atteints de déficits limités au champ visuel central ou périphérique. Les régions afférentées de V1 (c'est-à-dire V1 centrale pour les sujets avec vision tunnelaire, et V1 périphérique pour les sujets avec scotome central) ont, en comparaison aux sujets sains, une augmentation significative de la CF avec les gyri occipital moyen (MOG) et temporal supérieur (STG,STS) droits chez les sujets avec vision tunnelaire, et des régions du flux ventral, dont les gyri fusiforme, parahippocampique, temporal et occipital inférieurs (ITG et IOG), occipital latéral (LOC) droit ainsi que le lingual bilatéral chez les sujets avec scotome central. Les régions désafférentées de V1 (c'est-à-dire V1 centrale pour les sujets avec scotome central, V1 périphérique pour les sujets avec vision tunnelaire) ont quant à elles des CF accrues, par rapport aux sujets sains avec les régions intrapariétales (IPS), pariétales inférieures (IPL) gauches et le cuneus bilatéral chez les sujets avec scotome central, et les régions frontales moyennes et supérieures (MFG et SFG) et IPS, IPL droites chez les sujets avec vision tunnelaire.

Dans un troisième chapitre expérimental, nous avons étudié le comportement de trois sujets aveugles, et équipés d'une prothèse rétinienne, l'image étant captée par une caméra solidaire de la tête. Cet aménagement devrait occasionner un désalignement des directions respectives

des yeux et de la caméra, donc un biais dans la perception spatiale de l'image perçue, et dès lors une perturbation de la coordination visuo-motrice. Nous avons pu démontrer qu'effectivement, en dépit d'une utilisation régulière du système durant quatre ans, ces patients réalisent divers mouvements des yeux, en particulier des réflexes vestibulo-oculaires, entraînant un désalignement des directions du regard et de la caméra. Nous avons également démontré chez deux des trois sujets de l'étude, que le désalignement provoque une altération de la coordination visuo-motrice. Enfin, nous avons identifié chez ces sujets le recours à des stratégies adaptatives lors de la saisie d'objets.

## ***2. Quelles sont les limites de la plasticité du système visuel chez le sujet atteint de déficit visuel tardivement acquis?***

### **2.1. Existe-il une période sensible pour le développement d'une plasticité entre les systèmes de la vision et du langage?**

La question de l'implication du cortex visuel primaire dans le traitement du langage chez le sujet devenu tardivement aveugle est controversée. En effet, lors d'une tâche impliquant le langage, Burton et son équipe ont mis en évidence une activation de V1 chez des sujets aveugles de naissance et tardifs (Burton, Snyder, Diamond, et al. 2002). Ils octroient ces résultats au fait que tous ces patients avaient eu une expérience préalable de lecture Braille. Bedny et son équipe, toutefois, ne retrouvent cette activation de V1 que chez des sujets aveugles de naissance (Bedny et al. 2012). Ces auteurs suggèrent que dans les études antérieures qui avaient rapporté une telle activation chez le sujet aveugle tardif, ces phénomènes seraient le fait de processus attentionnels, plutôt que le reflet d'une implication fonctionnelle de V1 dans le traitement langage, et que les différences qu'eux observent entre aveugles de naissance et aveugles tardifs résultent de l'absence de vision durant une période sensible du développement (Bedny et al. 2012).

Notre première étude révèle chez des sujets aveugles tardifs, une CF significativement plus importante que chez des sujets sains entre l'aire de Broca et la totalité de l'aire V1. Étant donné l'absence d'accroissement de CF entre l'aire de Broca, les aires visuelles et des régions appartenant aux réseaux attentionnels, nous pensons que, contrairement à l'hypothèse formulée par Bedny et son équipe (2012), nos données reflètent bien une implication de V1 dans le cadre du traitement du langage chez les sujets aveugles tardifs. Par ailleurs, nous avons comparé dans notre étude, la CF des aires de Broca et de V1 dans des sous-groupes de sujets aveugles tardifs selon qu'ils soient ou non lecteurs de Braille. Aucune différence n'a pu être mise en évidence entre ces deux sous-groupes ; il semble dès lors que la relation fonctionnelle entre le système du langage et le système visuel identifiée dans notre étude ne

puisse s'expliquer par l'usage du Braille, et cela en dépit des éléments de littérature soutenant cette hypothèse (Burton, Snyder, Conturo, et al. 2002; Burton, Snyder, Diamond, et al. 2002; Cunningham et al. 2011, 2015). L'ensemble de nos données sur les sujets aveugles tardifs suggère qu'il n'existe pas d'âge critique pour le développement d'une CF entre Broca et V1 à la suite de la perte de la vision.

Nos résultats montrent que les sujets avec vision tunnelaire ont une augmentation significative de la CF de l'aire de Broca avec V1 périphérique, lorsqu'on la compare à celle des sujets sains. Chez les sujets avec vision tunnelaire, seule la périphérie du champ visuel est perdue, et ces derniers ne conservent qu'une vision centrale (Heckenlively et al. 1988; Kalloniatis and Fletcher 2004). Ainsi, il apparaîtrait que seules les régions de V1 privées d'informations visuelles sont en mesure d'accroître leur CF avec l'aire de Broca. Ces données nous amènent également à nous interroger sur les facteurs qui déterminent les limites et la nature de la période sensible, puisqu'en plus de leur aptitude à se développer chez le sujet aveugle tardif, elles indiquent que la CF entre les systèmes visuels et linguistiques peut aussi se développer, même si c'est dans une moindre mesure, chez le sujet dont une partie de la vision est encore fonctionnelle.

En résumé, ces résultats apportent de nouveaux éléments au débat sur les théories des périodes sensibles pour la plasticité des systèmes de la vision et du langage. Ils démontrent que des changements de connectivité fonctionnelle sont possibles entre les systèmes de la vision et du langage chez le sujet aveugle tardif comme chez le sujet conservant une vision résiduelle. De plus, ces données suggèrent que les changements fonctionnels constatés entre ces deux systèmes dépendent de la localisation du déficit visuel.

## 2.2. La plasticité du système visuel se limite-elle aux régions fonctionnellement désafférentées?

Les données de notre première étude ont notamment permis d'identifier chez des sujets avec déficit du champ visuel périphérique, un remaniement fonctionnel au niveau de la région

corticale désafférentée V1 périphérique. Certains travaux portant sur des déficits visuels sectoriels évoque, dans certains cas, une réorganisation des régions visuelles désafférentées (Baker et al. 2005, 2008; Masuda et al. 2008, 2010) mais rares sont les études qui mentionnent un remaniement plastique des régions toujours afférentées (Goesaert et al. 2014). Dans notre deuxième étude, nous avons analysé chez des sujets atteints de déficits du champ visuel soit central soit périphérique, la connectivité fonctionnelle autant dans les aires afférentées que désafférentées de V1 avec le reste du cerveau et défini le type de réorganisation opérée au sein de ces régions.

A cet égard encore, notre deuxième étude a apporté des indications particulièrement intéressantes. La connectivité fonctionnelle des régions afférentées (V1 centrale pour les sujets avec vision tunnelaire, V1 périphérique pour les sujets avec scotome central) et des régions désafférentées (V1 centrale pour les sujets avec scotome central, V1 périphérique pour les sujets avec vision tunnelaire) avec le reste du cerveau était modifiée, comparée à celle des sujets sains. Ainsi, les sujets avec vision tunnelaire ont une CF accrue entre la région V1 centrale – encore afférentée – et les régions STS, STG et MOG de l’hémisphère gauche. Ces régions sont impliquées dans l’intégration multisensorielle, la perception de l’espace et de l’environnement (Peyrin et al. 2004; Driver and Noesselt 2008; Stevens et al. 2015). De plus, chez l’aveugle, le MOG (principalement droit cependant) est recruté dans le cadre de la localisation spatiale de sources auditives (Voss et al. 2008; Renier et al. 2010; Collignon, Vandewalle, et al. 2011). Or, dans le système visuel normal, c’est sur V1 périphérique que se projettent les régions auditives et multimodales et non sur V1 centrale (Falchier et al. 2002; Rockland and Ojima 2003; Eckert et al. 2008). Ainsi, nos observations pourraient refléter une participation particulière de V1 centrale dans un processus d’intégration visuo-auditive spatiale en réponse à la désafférentation visuelle périphérique.

En outre, comparés aux sujet contrôles voyants, les sujets avec scotome central présentent une augmentation de la CF de la région V1 périphérique – afférentée – et des aires de la voie ventrale notamment impliquées dans la perception des visages (Levy et al. 2001; Zhang et al. 2009). Or, chez le sujet sain, cette fonction est plutôt associée à des représentations centrales que périphériques (Kanwisher 2001; Levy et al. 2001). Ceci suggère que des mécanismes de compensation fonctionnelle se développent chez des sujets avec scotome central à la suite de



la perte de la vision centrale. Des données similaires ont été obtenues lors d'une étude de simulation de scotomes centraux, réalisée par IRMf, lors d'une tâche de perception de visages par un sujet sain (Goesaert et al. 2014). Il est toutefois concevable que cette aptitude au traitement des visages ne relève pas d'une fonctionnalité vraiment nouvelle de V1 périphérique, mais qu'elle préexistait dans le cortex V1 périphérique du sujet sain, et s'est exprimée de manière manifeste après perte du champ visuel central. Cette hypothèse est corroborée par les capacités précoces des nouveau-nés à percevoir les visages (Hoehl and Peykarjou 2012; Farroni et al. 2013), bien qu'ils n'aient pas encore développé de fovéa et qu'ils n'aient, à ce stade du développement, qu'une faible acuité visuelle (Hendrickson 1994).

En résumé, il apparaît que les régions toujours afférentées de V1 renforcent leurs connexions avec certaines régions dont les fonctions spécifiques (perception des visages, intégration multisensorielle de l'information spatiale) ne sont plus en mesure d'être assurées par les régions désafférentées de V1.

Pour leur part, les régions désafférentées de V1 (V1 centrale pour les sujets avec scotome central, V1 périphérique pour les sujets avec vision tunnelaire) ont une CF accrue avec des régions IPL et IPS, en comparaison des régions correspondantes des sujets sains. IPS est impliqué dans plusieurs mécanismes parmi lesquels le contrôle attentionnel top-down, la coordination visuo-motrice (Astafiev et al. 2003; Grefkes et al. 2004; Szczepanski et al. 2010) et il interagit avec V1 pour le traitement de l'attention auditive (Cate et al. 2009). Chez des sujets avec scotome central ou des sujets avec vision tunnelaire, une activation des aires désafférentées de V1 a été mise en évidence lors de tâche visuelle exigeant une focalisation des ressources « task-demand », mais pas dans lors de tâche visuelle passive (Masuda et al. 2008, 2010). Ces indications suggèrent la présence de mécanismes préexistants dans le contrôle top-down, démasqués à la suite de la privation sensorielle (voir partie 3.4 et figure 8), une hypothèse qui expliquerait nos observations sur la connectivité fonctionnelle.

Chez les sujets avec vision tunnelaire, la région désafférentée V1 périphérique est aussi fonctionnellement mieux connectée aux régions frontales moyennes droites que chez le sujet sain. La connectivité de ces régions, impliquées dans le réseau attentionnel fronto-pariétal, pourrait s'expliquer par des mécanismes top-down associés aux mouvements du regard

nécessaires à une exploration adéquate de l'environnement en absence de vision périphérique (Corbetta and Shulman 2002; Luo et al. 2008).

Pour leur part, les sujets avec scotome central présentent de plus fortes CF avec IPS mais aussi avec les régions du cuneus, precuneus et sulcus parieto-occipital suggérant une participation de la région désafférentée centrale de V1 dans la coordination visuo-motrice et les mécanismes de fixation en absence de vision centrale (Culham et al. 2006). En effet, la coordination visuo-motrice requiert une fixation pour établir un système de référence assurant à l'individu la réalisation correcte de mouvements guidés visuellement (Causer et al. 2011; Dessing et al. 2012). Les sujets atteints de déficit visuel central, et donc de perte de fixation fovéale, sont contraints de développer des mécanismes de fixation de substitution en périphérie rétinienne (Timberlake et al. 2008, 2011, 2012). Il avait par ailleurs été rapporté chez des sujets avec scotomes centraux, qu'une activation de V1 centrale – désafférentée – pouvait être déclenchée par des stimuli dans le champ visuel périphérique (Baker et al. 2005; Dilks et al. 2009). Nos propres données chez les sujets avec scotome central semblent refléter l'implication de V1 centrale – désafférentée – dans le processus de fixation et de coordination visuo-motrice nécessaires à une utilisation optimisée de la vision résiduelle périphérique.

Nos données suggèrent donc l'implication des régions désafférentées de V1 dans le traitement de fonctions de haut-niveau (contrôle top-down, coordination visuo-motrice), afin de soutenir la fonction des régions visuelles épargnées.

### 2.3. Quelle plasticité cérébrale attendre à la suite d'une restauration visuelle par prothèse rétinienne ?

Nous avons montré plus haut que les aires corticales visuelles, et principalement le cortex visuel primaire, étaient en mesure de se réorganiser pour faire face à la perte partielle ou totale de vision. Nous pouvons également nous interroger sur les implications adaptatives d'une restauration visuelle partielle, après pose d'implant rétinien, par exemple.

Une telle réflexion a été conduite au plan audiolgique depuis quelques décennies déjà, et actuellement plus de 300.000 dispositifs ont été implantés (National Institute of Health webpage <http://www.nidcd.nih.gov/health/hearing/pages/coch.aspx>). Il est apparu qu'à la suite d'une implantation cochléaire les performances d'un sujet malentendant sont corrélées à l'âge où la chirurgie est réalisée (Lee et al. 2001, 2007). Avec les années, le bénéfice que l'on peut attendre d'une implantation cochléaire s'amoinrit. Ce phénomène a été expliqué par une réduction du métabolisme des aires corticales temporeles, et par le fait que ces dernières sont recrutées par des réseaux alternatifs : les aires auditives peuvent ainsi être activées par les stimuli visuels ou vibrotactiles, ainsi d'ailleurs que lors du recours au langage des signes (Lee et al. 2007). Ces observations nous amènent à nous interroger sur la capacité du système visuel à traiter une information visuelle à nouveau procurée grâce à un dispositif de stimulation rétinienne, au cas où une profonde réorganisation se serait dans l'intervalle développée.

Des sujets précocement privés de vision pendant de longues périodes en raison d'une cataracte congénitale, et qui ont ensuite bénéficié d'une extraction de leur cristallin opacifié, ne développent que des capacités visuelles limitées, pour ce qui concerne notamment l'acuité visuelle et la perception des profondeurs, l'identification d'objets complexes ou encore la détection de contours illusoires (von Senden 1961; Gregory and Wallace 1963; Fine et al. 2002, 2003). En revanche, ces mêmes sujets font preuve de capacités normales dans le traitement d'autres attributs, du mouvement par exemple (Fine et al. 2002, 2003; Ostrovsky et al. 2006; Dormal et al. 2015). Ces données comportementales se reflètent également en imagerie fonctionnelle cérébrale. Ainsi, une étude en IRMf chez de l'un de ces sujets a démontré que le niveau d'activité des aires de la voie dorsale (par exemple celle de MT+) est accrue par rapport à celui d'un sujet sain, lors d'une tâche de visualisation d'objets complexes en mouvement (Fine et al. 2003). Par ailleurs, l'activité des aires de la voie ventrale est diminuée lors de la visualisation de mêmes objets lorsqu'ils ne sont pas en mouvement. D'autres travaux ont montré que chez de tels sujets, l'aire MT+ est activée par le mouvement auditif, ce qui n'est pas le cas des sujets sains (Saenz et al. 2008). Ces observations suggèrent que les réponses intermodales du cortex visuel développées du fait de la privation visuelle ne constituent pas un frein au traitement de l'information visuelle procurée par la restauration visuelle. Une autre étude a révélé que l'activité intermodale du cortex visuel primaire en

réponse à des stimuli auditifs était encore présente sept mois après restauration visuelle, chez un sujet atteint d'une cataracte bilatérale précoce, et qui avant l'extraction de cataracte n'avait qu'une perception des mouvements et des couleurs (Dormal et al. 2015). A l'inverse, l'activité intermodale des aires extrastriées diminue au cours des mois suivant l'opération, alors que l'activité de l'aire visuelle primaire et les performances visuelles s'accroissent. A l'exception de l'étude de Dormal et son équipe (2015), les études précédemment mentionnées ont été conduites chez des sujets qui, avant la restauration visuelle, ont souffert d'une absence presque totale de vision durant leur période de développement. La situation à laquelle nous nous intéressons ici est différente, car les patients qui bénéficient actuellement de prothèses rétiniennes sont, à l'inverse, des sujets devenus tardivement aveugles, et qui avaient acquis une fonction visuelle normale durant leur développement (Hamel 2006). En outre, à la différence des sujets libérés de leurs cataracte congénitales, et qui reçoivent dès lors sur leur rétine indemne une image d'une bonne qualité optique, les personnes porteuses d'un implant rétiniens ne reçoivent, elles, qu'une information visuelle incomplète, sur une rétine de surcroît malade. Néanmoins, bien que la récupération visuelle soit partielle, des patients porteurs d'une prothèse rétinienne sont communément en mesure d'identifier portes et fenêtres, ou suivre une ligne marquée au sol ; certains parviennent à nouveau à saisir des objets sous contrôle visuel (Humayun et al. 2009, 2012; Ahuja et al. 2011; Fujikado et al. 2011; Wilke et al. 2011; Zrenner et al. 2011; Barry et al. 2012; Stingl et al. 2013). La saisie d'objets peut toutefois poser à ces sujets des problèmes, importants au plan pratique et intéressants au plan théorique, qui font précisément l'objet de notre troisième recherche.

Notre troisième étude est une observation comportementale de deux patients atteints de rétinopathie pigmentaire et porteurs d'une prothèse épirétinienne depuis plus de quatre ans. Avec ce type de dispositif, le capteur d'image alimentant la prothèse étant une caméra déportée, solidaire de la tête, la recherche de l'information visuelle est accomplie par des mouvements de tête. Si la capture de l'image est ici déterminée par la direction de la caméra, pour localiser l'image, en revanche le patient s'appuie sur le mécanisme physiologique originel de localisation spatiale, pour la réalisation duquel la position de ses yeux est communiquée au cerveau par les afférences proprioceptives, et la « copie efférente » de la commande motrice (von Helmholtz 1866; Goodwin et al. 1972; Gauthier et al. 1990a, 1990b; Bridgeman 1995; Blouin et al. 2002). Pour éviter des conflits potentiels d'informations

découlant d'un non-alignement des axes oculaires et de la caméra, les sujets sont entraînés à garder leurs yeux en position primaire. Toutefois, on peut craindre que parfois ces axes se désalignent, provoquant une localisation spatiale incorrecte, et ainsi un trouble de la coordination visuo-motrice (Gauthier et al. 1990a, 1990b, 1994). Ce problème, aux implications potentielles conséquentes, était l'objet de notre étude 3.

Dans notre recherche, les sujets étaient attentivement examinés lors d'une tâche de localisation de cibles lumineuses présentées sur moniteur. L'étude a démontré que par périodes, et en dépit des consignes, le patient effectuait des mouvements de ses yeux, ce qui entraînait un désalignement des axes oculaires et de la camera. Ces mouvements oculaires ne pouvaient être maîtrisés s'ils se produisaient lors des rotations de la tête, destinées à déplacer la caméra dans la recherche de la cible, car ils résultaient alors de réflexes vestibulo-oculaires (RVO). Le RVO permet en principe la stabilisation du regard dans l'espace au cours des rotations de la tête, pour stabiliser la projection de l'image sur la rétine. En dépit de son inutilité apparente lorsque la vision est perdue, ce réflexe persiste chez le sujet devenu tardivement aveugle, mais est inhibé chez l'aveugle de naissance (Leigh and Zee 1980; Sherman and Keller 1986). La présence d'une certaine fonction visuelle au cours du développement est ainsi nécessaire à l'émergence d'un RVO fonctionnel. Nous avons démontré dans notre étude que les mouvements oculaires provoquaient un déplacement illusoire de l'image perçue. En outre, nous avons observé que les sujets éprouvent une certaine difficulté à déterminer précisément où se dirigent leurs yeux par leurs seules afférences proprioceptives, ces sujets ne bénéficiant pas de « feedback visuel ». Nous avons en outre quantifié l'importance de la perturbation ainsi induite dans la coordination visuo-motrice, en l'occurrence lors du pointage de l'image perçue. Elles expliquent, pour partie en tout cas, les difficultés qui peuvent surgir lors de la saisie d'objets au quotidien. Ces travaux montrent les limites des capacités à recalibrer certains réflexes oculomoteurs archaïques, même s'ils sont délétères au fonctionnement de la vision lors d'une restauration visuelle par prothèse rétinienne. Et cela, malgré une utilisation du dispositif durant plus de quatre ans. Il convient cependant de souligner que les implants épirétiens actuellement utilisés présentent d'importants avantages, qui dépassent largement les inconvénients mentionnés ici. Les données recueillies dans nos travaux seront utiles dans la conception des prochaines générations de prothèses rétiniennes. L'utilisation d'une caméra grand-champ permettant de

ne présenter au patient, la partie seule de l'image contingente à la direction du regard, ou encore l'implantation directe d'une microcaméra dans l'œil, pourraient être à cet égard d'utiles alternatives dans le futur (Stiles et al. 2011). Plus physiologique encore, le recours à des capteurs photosensibles sous-rétiniens d'une nouvelle génération, est déjà à l'étude actuellement (Lorach et al. 2015).

### ***3. Conclusion, limitations et perspectives***

Les résultats des trois études présentées clarifient certaines notions importantes se rapportant à la plasticité du sujet atteint d'un déficit visuel tardivement acquis. Ceux de la première étude indiquent qu'une réorganisation fonctionnelle des systèmes de la vision et du langage peut encore survenir à l'âge adulte, et précisent les contours des périodes sensibles et les facteurs qui les façonnent. D'autre part, nos observations chez le sujet aveugle tardif et le sujet conservant une vision résiduelle permet de cerner les implications spécifiques des régions désafférentées de V1 dans la connexion entre ces deux systèmes. Dans la seconde étude, il apparaît que dans deux groupes de patients qui ont conservé une vision résiduelle inverse (centrale ou périphérique), la réorganisation cérébrale concerne les régions désafférentées de V1 aussi bien que les régions encore afférentées. En outre, les modifications de connectivité fonctionnelle de ces régions avec les autres parties du cerveau font entrevoir l'existence de mécanismes différents pour le fonctionnement dans V1 des régions afférentées et désafférentées à la suite de la perte de vision sectorielle. Il nous apparaît ainsi que les régions afférentées renforcent leurs connexions avec des régions qui sont dans la règle connectées aux régions désafférentées, dans l'intention probable de compenser la perte de certaines fonctions spécifiques, telles que la perception des visages ou l'intégration multisensorielle de l'espace. Les régions désafférentées paraissent quant à elles impliquées dans des fonctions de haut-niveau, nécessitant vraisemblablement un traitement particulier du fait de la perte sectorielle de la vision : pour réaliser une fixation excentrée par exemple, ou encore assurer la coordination visuo-motrice et l'exploration de l'environnement. Enfin, notre étude comportementale met en évidence des limitations de la plasticité du système visuel dans sa dimension sensori-motrice de bas niveau, lors d'une restauration visuelle par prothèse rétinienne. Malgré une rééducation de plus de quatre ans, ces sujets sont encore dotés de robustes réflexes oculaires de voyants qui, dans le cadre de l'utilisation d'un tel dispositif, sont susceptibles de générer un conflit d'informations induisant des erreurs de localisation spatiale, affectant par exemple les capacités de préhension au quotidien. Les sujets développent toutefois des stratégies de compensation, pour pallier ces difficultés.

Les études présentées dans ce texte, comportent certaines limitations. Bien que les techniques de connectivité fonctionnelle de repos permettent de déterminer la corrélation temporelle entre des régions co-activées lors de tâches d'IRMf (Dosenbach et al. 2007; Smith et al. 2009; Cole et al. 2014; Osher et al. 2015), elles ne peuvent assurer que les changements identifiés reflètent une implication fonctionnelle directe. Ainsi, nous ne sommes pas en mesure d'affirmer que les changements de connectivité fonctionnelle entre les aires visuelles et celle de Broca ont une incidence sur les capacités des sujets atteints de déficits visuels partiel ou total, à traiter le langage. Diverses études ont permis d'identifier un rôle fonctionnel des aires visuelles, y compris de V1, dans le traitement du langage chez les aveugles précoces ou de naissance (Amedi et al. 2003, 2004; Bedny et al. 2011). Cependant, les observations publiées ne donnent pas d'indications à ce sujet, chez les sujets atteints de déficit visuel acquis. De nouvelles études devraient à l'avenir être consacrées à l'analyse des performances de ces sujets, lors de tâches de langage, ou encore en testant l'incidence potentielle d'une perturbation, par stimulation magnétique transcrânienne, des aires visuelles désafférentées sur la réalisation de telles tâches. D'autres types de tâches pourraient aussi être proposées aux sujets atteints de déficit visuel central ou périphérique, afin de tester la validité des diverses hypothèses proposées sur le rôle fonctionnel propre des régions identifiées dans notre seconde étude : au sujet de la perception des visages, par exemple, l'intégration multisensorielle spatiale, l'exploration de l'environnement, ou encore la coordination visuo-motrice. Enfin, l'étude de la plasticité cérébrale par IRMf des patients équipés d'une prothèse rétinienne constituerait un intéressant prolongement à ce travail de thèse. En effet, dans les études présentées ici, nous avons identifié des processus de plasticité cérébrale intervenant chez des sujets atteints d'une affection - une rétinopathie pigmentaire - identique à celle des patients porteurs d'une prothèse rétinienne. La comparaison de groupes de patients souffrant de rétinopathie pigmentaire, porteurs ou non d'une prothèse rétinienne, nous permettrait de déterminer l'impact d'une telle restauration visuelle sur la plasticité du système visuel.



## ***D. Bibliographie***

- Abboud S, Maidenbaum S, Dehaene S, Amedi A. 2015. A number-form area in the blind. *Nat Commun.* 6:1–9.
- Agarwal A. 2012. *Gass' Atlas of Macular Diseases*. 5th ed. Saunders.
- Ahuja a K, Dorn JD, Caspi A, McMahon MJ, Dagnelie G, DaCruz L, Stanga P, Humayun MS, Greenberg RJ, Argus II Study Group. 2011. Blind subjects implanted with the Argus II retinal prosthesis are able to improve performance in a spatial-motor task. *Br J Ophthalmol.* 95:539–543.
- Albright TD. 1984. Direction and orientation selectivity of neurons in visual area MT of the macaque. *J Neurophysiol.* 52:1106–1130.
- Allikmets R, Singh N, Sun H. 1997. A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. *Nat Genet.* 15:236–246.
- Amedi A, Floel A, Knecht S, Zohary E, Cohen LG. 2004. Transcranial magnetic stimulation of the occipital pole interferes with verbal processing in blind subjects. *Nat Neurosci.* 7:1266–1270.
- Amedi A, Malach R, Hendler T, Peled S, Zohary E. 2001. Visuo-haptic object-related activation in the ventral visual pathway. *Nat Neurosci.* 4:324–330.
- Amedi A, Raz N, Azulay H, Malach R, Zohary E. 2010. Cortical activity during tactile exploration of objects in blind and sighted humans. *Restor Neurol Neurosci.* 28:143–156.
- Amedi A, Raz N, Pianka P, Malach R, Zohary E. 2003. Early “visual” cortex activation correlates with superior verbal memory performance in the blind. *Nat Neurosci.* 6:758–766.
- Amedi A, Stern WM, Camprodon JA, Bermpohl F, Merabet L, Rotman S, Hemond C, Meijer P, Pascual-Leone A. 2007. Shape conveyed by visual-to-auditory sensory substitution activates the lateral occipital complex. *Nat Neurosci.* 10:687–689.
- Astafiev S V, Shulman GL, Stanley CM, Snyder AZ, Van Essen DC, Corbetta M. 2003. Functional organization of human intraparietal and frontal cortex for attending, looking, and pointing. *J Neurosci.* 23:4689–4699.
- Azulay H, Striem E, Amedi A. 2009. Negative BOLD in sensory cortices during verbal memory: a component in generating internal representations? *Brain Topogr.* 21:221–231.
- Bach-y-Rita P, Collins CC, Saunders FA, White B, Scadden L. 1969. Vision substitution by tactile image projection. *Nature.* 221:963–964.

- Bach-y-Rita P, Kaczmarek KA, Tyler ME, Garcia-Lara J. 1998. Form perception with a 49-point electrotactile stimulus array on the tongue: a technical note. *J Rehabil Res Dev.* 35:427–430.
- Baker CI, Dilks DD, Peli E, Kanwisher N. 2008. Reorganization of visual processing in macular degeneration: Replication and clues about the role of foveal loss. *Vision Res.* 48:1910–1919.
- Baker CI, Peli E, Knouf N, Kanwisher NG. 2005. Reorganization of visual processing in macular degeneration. *J Neurosci.* 25:614–618.
- Baker JF, Petersen SE, Newsome WT, Allman JM. 1981. Visual Response Properties of Neurons in Four Extrastriate Visual Areas of the Owl Monkey (*Aotus trivirgatus*): *J Neurophysiol.*
- Barone P, Batardiere A, Knoblauch K, Kennedy H. 2000. Laminar distribution of neurons in extrastriate areas projecting to visual areas V1 and V4 correlates with the hierarchical rank and indicates the operation of a distance rule. *J Neurosci.* 20:3263–3281.
- Barry MP, Dagnelie G, Argus II Study Group. 2012. Use of the Argus II retinal prosthesis to improve visual guidance of fine hand movements. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 12.
- Baseler HA, Gouws A, Haak K, Racey C, Crossland MD, Tufail A, Rubin GS, Cornelissen FW, Morland AB. 2011. Large-scale remapping of visual cortex is absent in adult humans with macular degeneration. *Nat Neurosci.* 14:649–655.
- Bavelier D, Neville HJ. 2002. Cross-modal plasticity: where and how? *Nat Rev Neurosci.* 3:443–452.
- Bedny M, Pascual-Leone A, Dodell-Feder D, Fedorenko E, Saxe R. 2011. Language processing in the occipital cortex of congenitally blind adults. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 108:4429–4434.
- Bedny M, Pascual-Leone A, Dravida S, Saxe R. 2012. A sensitive period for language in the visual cortex: distinct patterns of plasticity in congenitally versus late blind adults. *Brain Lang.* 122:162–170.
- Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. 1995. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med.* 34:537–541.
- Blouin J, Amade N, Vercher J-L, Teasdale N, Gauthier GM. 2002. Visual signals contribute to the coding of gaze direction. *Exp Brain Res.* 144:281–292.
- Boucart M, Naili F, Desprez P, Defoort-Dhellemmes S, Fabre-Thorpe M. 2010. Implicit and explicit object recognition at very large visual eccentricities: No improvement after loss of central vision. *Vis cogn.* 18:839–858.

- Bridgeman B. 1995. A review of the role of efference copy in sensory and oculomotor control systems. *Ann Biomed Eng.* 23:409–422.
- Büchel C, Price C, Frackowiak RS, Friston K. 1998. Different activation patterns in the visual cortex of late and congenitally blind subjects. *Brain.* 121 ( Pt 3:409–419.
- Bullier J, Nowak LG. 1995. Parallel versus serial processing: New vistas on the distributed organization of the visual system. *Curr Opin Neurobiol.* 5:497–503.
- Burton H. 2003. Visual cortex activity in early and late blind people. *J Neurosci.* 23:4005–4011.
- Burton H, Diamond JB, McDermott KB. 2003. Dissociating cortical regions activated by semantic and phonological tasks: a fMRI study in blind and sighted people. *J Neurophysiol.* 90:1965–1982.
- Burton H, McLaren DG, Sinclair RJ. 2006. Reading embossed capital letters: An fMRI study in blind and sighted individuals. *Hum Brain Mapp.* 27:325–339.
- Burton H, Snyder A, Diamond JB, Raichle ME. 2002. Adaptive changes in early and late blind: a fMRI study of verb generation to heard nouns. *J Neurophysiol.* 88:3359–3371.
- Burton H, Snyder AZ, Conturo TE, Akbudak E, Ollinger JM, Raichle ME. 2002. Adaptive changes in early and late blind: a fMRI study of Braille reading. *J Neurophysiol.* 87:589–607.
- Burton H, Snyder AZ, Raichle ME. 2014. Resting state functional connectivity in early blind humans. *Front Syst Neurosci.* 8:51.
- Busskamp V, Picaud S, Sahel JA, Roska B. 2012. Optogenetic therapy for retinitis pigmentosa. *Gene Ther.* 19:169–175.
- Butt OH, Benson NC, Datta R, Aguirre GK. 2013. The fine-scale functional correlation of striate cortex in sighted and blind people. *J Neurosci.* 33:16209–16219.
- Cajal, Ramón. 1893. La rétine des vertébrés. *Cellule.* 9:117–257.
- Calabrèse A, Bernard JB, Faure G, Hoffart L, Castet E. 2014. Eye movements and reading speed in macular disease: The shrinking perceptual span hypothesis requires and is supported by a mediation analysis. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 55:3638–3645.
- Cate AD, Herron TJ, Yund EW, Stecker GC, Rinne T, Kang X, Petkov CI, Disbrow E a, Woods DL. 2009. Auditory attention activates peripheral visual cortex. *PLoS One.* 4:e4645.
- Causser J, Holmes PS, Williams AM. 2011. Quiet eye training in a visuomotor control task. *Med Sci Sports Exerc.* 43:1042–1049.

- Chader GJ, Weiland J, Humayun MS. 2009. Artificial vision: needs, functioning, and testing of a retinal electronic prosthesis. *Prog Brain Res.* 175:317–332.
- Cohen ED. 2007. Prosthetic interfaces with the visual system: biological issues. *J Neural Eng.* 4:R14–R31.
- Cohen LG, Weeks RA, Sadato N, Celnik P, Ishii K, Hallett M. 1999. Period of susceptibility for cross-modal plasticity in the blind. *Ann Neurol.* 45:451–460.
- Cole MW, Bassett DS, Power JD, Braver TS, Petersen SE. 2014. Intrinsic and task-evoked network architectures of the human brain. *Neuron.* 83:238–251.
- Collignon O, Champoux F, Voss P, Lepore F. 2011. Sensory rehabilitation in the plastic brain. *Prog Brain Res.* 191:211–231.
- Collignon O, Charbonneau G, Lassonde M, Lepore F. 2009. Early visual deprivation alters multisensory processing in peripersonal space. *Neuropsychologia.* 47:3236–3243.
- Collignon O, Dormal G, Albouy G, Vandewalle G, Voss P, Phillips C, Lepore F. 2013. Impact of blindness onset on the functional organization and the connectivity of the occipital cortex. *Brain.* 136:2769–2783.
- Collignon O, Renier L, Bruyer R, Tranduy D, Veraart C. 2006. Improved selective and divided spatial attention in early blind subjects. *Brain Res.* 1075:175–182.
- Collignon O, Vandewalle G, Voss P, Albouy G, Charbonneau G, Lassonde M, Lepore F. 2011. Functional specialization for auditory-spatial processing in the occipital cortex of congenitally blind humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 108:4435–4440.
- Collignon O, Voss P, Lassonde M, Lepore F. 2009. Cross-modal plasticity for the spatial processing of sounds in visually deprived subjects. *Exp Brain Res.* 192:343–358.
- Corbetta M, Shulman GL. 2002. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci.* 3:201–215.
- Culham JC, Cavina-Pratesi C, Singhal A. 2006. The role of parietal cortex in visuomotor control: What have we learned from neuroimaging? *Neuropsychologia.* 44:2668–2684.
- Cunningham SI, Weiland JD, Bao P, Lopez-Jaime GR, Tjan BS. 2015. Correlation of vision loss with tactile-evoked V1 responses in retinitis pigmentosa. *Vision Res.* 111:197–207.
- Cunningham SI, Weiland JD, Bao P, Tjan BS. 2011. Visual cortex activation induced by tactile stimulation in late-blind individual with retinitis pigmentosa. In: *IEEE Eng Med Biol Soc.* p. 2841–2844.
- Curcio CA, Allen KA. 1990. Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol.* 300:5–25.

- Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, Hendrickson AE. 1990. Human photoreceptor topography. *J Comp Neurol.* 292:497–523.
- Da Cruz L, Coley BF, Dorn J, Merlini F, Filley E, Christopher P, Chen FK, Wuyyuru V, Sahel J, Stanga P, Humayun M, Greenberg RJ, Dagnelie G. 2013. The Argus II epiretinal prosthesis system allows letter and word reading and long-term function in patients with profound vision loss. *Br J Ophthalmol.* 97:632–636.
- Dai H, Morelli JN, Ai F, Yin D, Hu C, Xu D, Li Y. 2013. Resting-state functional MRI: functional connectivity analysis of the visual cortex in primary open-angle glaucoma patients. *Hum Brain Mapp.* 34:2455–2463.
- Dalkara D, Sahel JA. 2014. Gene therapy for inherited retinal degenerations. *Comptes Rendus - Biol.* 337:185–192.
- Daw NW. 2006. *Visual Development*. 3rd ed. Springer.
- Degenaar P, Grossman N, Memon MA, Burrone J, Dawson M, Drakakis E, Neil M, Nikolic K. 2009. Optobionic vision--a new genetically enhanced light on retinal prosthesis. *J Neural Eng.* 6:035007.
- Dehaene S, Cohen L. 2011. The unique role of the visual word form area in reading. *Trends Cogn Sci.* 15:254–262.
- Desimone R, Gross CG. 1979. Visual areas in the temporal cortex of the macaque. *Brain Res.*
- Dessing JC, Rey FP, Beek PJ. 2012. Gaze fixation improves the stability of expert juggling. *Exp Brain Res.* 216:635–644.
- Deyoe EA, Carman GJ, Bandettini P, Glickman S, Wieser J, Cox R, Miller D, Neitz J. 1996. Mapping striate and extrastriate visual cerebral cortex human. *Proc Natl Acad Sci.* 93:2382–2386.
- Dietrich S, Hertrich I, Ackermann H. 2013a. Training of ultra-fast speech comprehension induces functional reorganization of the central-visual system in late-blind humans. *Front Hum Neurosci.* 7:701.
- Dietrich S, Hertrich I, Ackermann H. 2013b. Ultra-fast speech comprehension in blind subjects engages primary visual cortex, fusiform gyrus, and pulvinar - a functional magnetic resonance imaging (fMRI) study. *BMC Neurosci.* 14:74.
- Dilks DD, Baker CI, Peli E, Kanwisher N. 2009. Reorganization of visual processing in macular degeneration is not specific to the “preferred retinal locus”. *J Neurosci.* 29:2768–2773.
- Dormal G, Collignon O. 2011. Functional selectivity in sensory-deprived cortices. *J Neurophysiol.* 105:2627–2630.

- Dormal G, Lepore F, Collignon O. 2012. Plasticity of the dorsal “spatial” stream in visually deprived individuals. *Neural Plast.* 2012:687659.
- Dormal G, Lepore F, Harissi-Dagher M, Albouy G, Bertone A, Rossion B, Collignon O. 2015. Tracking the evolution of crossmodal plasticity and visual functions before and after sight restoration. *J Neurophysiol.* 113:1727–1742.
- Dosenbach NUF, Fair D a, Miezin FM, Cohen AL, Wenger KK, Dosenbach RAT, Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Raichle ME, Schlaggar BL, Petersen SE. 2007. Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 104:11073–11078.
- Dougherty RF, Koch VM, Brewer A a, Fischer B, Modersitzki J, Wandell B a. 2003. Visual field representations and locations of visual areas V1/2/3 in human visual cortex. *J Vis.* 3:586–598.
- Downing PE, Jiang Y, Shuman M, Kanwisher N. 2001. A cortical area selective for visual processing of the human body. *Science.* 293:2470–2473.
- Dragoi V. 1997. Chapter 14: Visual Processing: Eye and Retina. *Neurosci Online, Open-Access Neurosci Electron Textb.* 1–16.
- Driver J, Noesselt T. 2008. Multisensory interplay reveals crossmodal influences on “sensory-specific” brain regions, neural responses, and judgments. *Neuron.* 57:11–23.
- Eckert MA, Kamdar N, Chang CE, Beckmann CF, Greicius MD, Menon V. 2008. A cross-modal system linking primary auditory and visual cortices: Evidence from intrinsic fMRI connectivity analysis. *Hum Brain Mapp.* 29:848–857.
- Epstein R, Kanwisher N. 1998. A cortical representation of the local visual environment. *Nature.* 392:598–601.
- Falchier A, Clavagnier S, Barone P, Kennedy H. 2002. Anatomical evidence of multimodal integration in primate striate cortex. *J Neurosci.* 22:5749–5759.
- Farroni T, Chiarelli AM, Lloyd-Fox S, Massaccesi S, Merla A, Di Gangi V, Mattarello T, Faraguna D, Johnson MH. 2013. Infant cortex responds to other humans from shortly after birth. *Sci Rep.* 3:2851.
- Felleman DJ, Van Essen DC. 1991. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex.* 1:1–47.
- Fernandes RAB, Diniz B, Ribeiro R, Humayun M. 2012. Artificial vision through neuronal stimulation. *Neurosci Lett.* 519:122–128.
- Fieger A, Röder B, Teder-Sälejärvi W, Hillyard SA, Neville HJ. 2006. Auditory spatial tuning in late-onset blindness in humans. *J Cogn Neurosci.* 18:149–157.

- Fine I, Smallman HS, Doyle P, MacLeod DIA. 2002. Visual function before and after the removal of bilateral congenital cataracts in adulthood. *Vision Res.* 42:2561–2562.
- Fine I, Wade AR, Brewer AA, May MG, Goodman DF, Boynton GM, Wandell B a, MacLeod DI a. 2003. Long-term deprivation affects visual perception and cortex. *Nat Neurosci.* 6:915–916.
- Fishman GA. 2010. Historical evolution in the understanding of Stargardt macular dystrophy. *Ophthalmic Genet.* 31:183–189.
- Fortenbaugh FC, Hicks JC, Hao L, Turano K a. 2007. Losing sight of the bigger picture: Peripheral field loss compresses representations of space. *Vision Res.* 47:2506–2520.
- Fortin M, Voss P, Lord C, Lassonde M, Pruessner J, Saint-Amour D, Rainville C, Lepore F. 2008. Wayfinding in the blind: Larger hippocampal volume and supranormal spatial navigation. *Brain.* 131:2995–3005.
- Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. 2005. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 102:9673–9678.
- Frasnelli J, Collignon O, Voss P, Lepore F. 2011. Crossmodal plasticity in sensory loss. 1st ed, *Progress in Brain Research.* Elsevier B.V.
- Fujikado T, Kamei M, Sakaguchi H, Kanda H, Morimoto T, Ikuno Y, Nishida K, Kishima H. 2011. Testing of Semichronically Implanted Retinal Prosthesis by Suprachoroidal-Transretinal Stimulation in Patients with Retinitis Pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 52:4726–4733.
- Gattass R, Gross CG. 1981. Visual topography of striate projection zone (MT) in posterior superior temporal sulcus of the macaque. *J Neurophysiol.* 46:621–638.
- Gauthier GM, Nommay D, Vercher JL. 1990a. The role of ocular muscle proprioception in visual localization of targets. *Science.* 249:58–61.
- Gauthier GM, Nommay D, Vercher JL. 1990b. Ocular muscle proprioception and visual localization of targets in man. *Brain.* 113:1857–1871.
- Gauthier GM, Vercher JL, Zee DS. 1994. Changes in ocular alignment and pointing accuracy after sustained passive rotation of one eye. *Vision Res.* 34:2613–2627.
- Goesaert E, Van Baelen M, Spileers W, Wagemans J, Op de Beeck HP. 2014. Visual space and object space in the cerebral cortex of retinal disease patients. *PLoS One.* 9:e88248.
- Goldreich D, Kanics IM. 2003. Tactile acuity is enhanced in blindness. *J Neurosci.* 23:3439–3445.

- Goodale M, Milner A. 1992. Separate visual pathways for perception and action. *Trends Neurosci.*
- Goodwin GM, McCloskey DI, Matthews PB. 1972. Proprioceptive illusions induced by muscle vibration: contribution by muscle spindles to perception? *Science.* 175:1382–1384.
- Gori M, Sandini G, Martinoli C, Burr DC. 2014. Impairment of auditory spatial localization in congenitally blind human subjects. *Brain.* 137:288–293.
- Gougoux F, Lepore F, Lassonde M, Voss P, Zatorre RJ, Belin P. 2004. Neuropsychology: pitch discrimination in the early blind. *Nature.* 430:309.
- Gougoux F, Zatorre RJ, Lassonde M, Voss P, Lepore F. 2005. A functional neuroimaging study of sound localization: visual cortex activity predicts performance in early-blind individuals. *PLoS Biol.* 3:e27.
- Goyal MS, Hansen PJ, Blakemore CB. 2006. Tactile perception recruits functionally related visual areas in the late-blind. *Neuroreport.* 17:1381–1384.
- Grefkes C, Ritzl A, Zilles K, Fink GR. 2004. Human medial intraparietal cortex subserves visuomotor coordinate transformation. *Neuroimage.* 23:1494–1506.
- Gregory RL, Wallace JG. 1963. Recovery from early blindness. *Exp Psychol Soc Monogr.* 2:65–129.
- Grill-Spector K, Kushnir T, Hendler T, Edelman S, Itzhak Y, Malach R. 1998. A sequence of object-processing stages revealed by fMRI in the human occipital lobe. *Hum Brain Mapp.* 6:316–328.
- Grossman N, Poher V, Grubb MS, Kennedy GT, Nikolic K, McGovern B, Berlinguer Palmini R, Gong Z, Drakakis EM, Neil M a a, Dawson MD, Burrone J, Degenaar P. 2010. Multi-site optical excitation using ChR2 and micro-LED array. *J Neural Eng.* 7:16004.
- Guerra-Carrillo B, Mackey AP, Bunge SA. 2014. Resting-State fMRI: A Window into Human Brain Plasticity. *Neurosci.* 20:522–533.
- Hamel C. 2006. Retinitis pigmentosa. *Orphanet J Rare Dis.* 1:40.
- Haxby J, Grady C, Horwitz B, Ungerleider L, Mishkin M, Carson RE, Herscovitch P, Schapiro MB, Rapoport SI. 1991. Dissociation of object and spatial visual processing pathways in human extrastriate cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 88:1621–1625.
- He Y, Zhang Y, Liu X, Ghazaryan E, Li Y, Xie J, Su G. 2014. Recent Advances of Stem Cell Therapy for Retinitis Pigmentosa. *Int J Mol Sci.* 15:14456–14474.



- Heckenlively JR, Yoser SL, Friedman LH, Oversier JJ. 1988. Clinical findings and common symptoms in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol*. 105:504–511.
- Hendrickson A. 1994. Primate foveal development: A microcosm of current questions in neurobiology. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 35:3129–3133.
- Hoehl S, Peykarjou S. 2012. The early development of face processing - What makes faces special? *Neurosci Bull*. 28:1–24.
- Holig C, Focker J, Best A, Roder B, Buchel C. 2014. Crossmodal plasticity in the fusiform gyrus of late blind individuals during voice recognition. *Neuroimage*. 103:374–382.
- Horsager A, Boynton GM, Greenberg RJ, Fine I. 2011. Temporal interactions during paired-electrode stimulation in two retinal prosthesis subjects. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 52:549–557.
- Horsager A, Greenberg RJ, Fine I. 2010. Spatiotemporal interactions in retinal prosthesis subjects. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 51:1223–1233.
- Horton JC, Hoyt WF. 1991. The representation of the visual field in human striate cortex. A revision of the classic Holmes map., *Archives of ophthalmology*.
- Hubel DH, Wiesel TN. 1977. Ferrier Lecture: Functional Architecture of Macaque Monkey Visual Cortex. *Proc R Soc B Biol Sci*. 198:1–59.
- Humayun M, Dorn J, Da Cruz L. 2012. Interim results from the international trial of Second Sight's visual prosthesis. *Ophthalmology*. 119:779–788.
- Humayun MS, de Juan E, Dagnelie G, Greenberg RJ, Propst RH, Phillips DH, de Juan E. 1996. Visual perception elicited by electrical stimulation of retina in blind humans. *Arch Ophthalmol*. 114:40–46.
- Humayun MS, de Juan E, Weiland JD, Dagnelie G, Katona S, Greenberg R, Suzuki S. 1999. Pattern electrical stimulation of the human retina. *Vision Res*. 39:2569–2576.
- Humayun MS, Dorn JD, Ahuja AK, Caspi A, Filley E, Dagnelie G, Salzmann J, Santos A, Duncan J, DaCruz L, Mohand-Said S, Elliott D, McMahon MJ, Greenberg RJ. 2009. Preliminary 6 month results from the Argus II epiretinal prosthesis feasibility study. In: *Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. p. 4566–4568.
- Jack AI, Shulman GL, Snyder AZ, McAvoy M, Corbetta M. 2006. Separate Modulations of Human V1 Associated with Spatial Attention and Task Structure. *Neuron*. 51:135–147.
- Kalloniatis M, Fletcher EL. 2004. Retinitis pigmentosa: understanding the clinical presentation, mechanisms and treatment options. *Clin Exp Optom*. 87:65–80.

- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, others. 2000. Principles of neural science. McGraw-Hill New York.
- Kanwisher N. 2001. Faces and places: of central (and peripheral) interest. *Nat Neurosci.* 4:455–456.
- Kanwisher N, McDermott J, Chun MM. 1997. The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *J Neurosci.* 17:4302–4311.
- Kaplan J, Gerber S, Larget-Piet D, Rozet J-M, Dollfus H, Dufier J-L, Odent S, Postel-Vinay A, Janin N, Briard M-L, Frézal J, Munnich A. 1993. A gene for Stargardt's disease (fundus flavimaculatus) maps to the short arm of chromosome 1. *Nat Genet.* 5:308–311.
- Kolb H. 2013. The Organization of the Retina and Visual System [WWW Document]. Webdivision. URL <http://webvision.med.utah.edu/book/part-ii-anatomy-and-physiology-of-the-retina/photoreceptors/>
- Kotecha A, Zhong J, Stewart D, da Cruz L. 2014. The Argus II prosthesis facilitates reaching and grasping tasks: a case series. *BMC Ophthalmol.* 14:71.
- Kujala T, Alho K, Huottilainen M, Ilmoniemi RJ, Lehtokoski A, Leinonen A, Rinne T, Salonen O, Sinkkonen J, Standertskjöld-Nordenstam CG, Näätänen R. 1997. Electrophysiological evidence for cross-modal plasticity in humans with early- and late-onset blindness. *Psychophysiology.* 34:213–216.
- Larsson J, Heeger DJ. 2006. Two retinotopic visual areas in human lateral occipital cortex. *J Neurosci.* 26:13128–13142.
- Lauritzen TZ, Harris J, Mohand-Said S, Sahel JA, Dorn JD, McClure K, Greenberg RJ. 2012. Reading visual braille with a retinal prosthesis. *Front Neurosci.* 6:168.
- Lee DS, Lee JS, Oh SH, Kim SK, Kim JW, Chung JK, Lee MC, Kim CS. 2001. Cross-modal plasticity and cochlear implants. *Nature.* 409:149–150.
- Lee H-J, Giraud A-L, Kang E, Oh S-H, Kang H, Kim C-S, Lee DS. 2007. Cortical activity at rest predicts cochlear implantation outcome. *Cereb Cortex.* 17:909–917.
- Lee TS. 2003. Computations in the early visual cortex. *J Physiol Paris.* 97:121–139.
- Leigh RJ, Zee DS. 1980. Eye movements of the blind. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 19:328–331.
- Leopold DA. 2012. Primary Visual Cortex : Awareness and Blindsight \*. *Annu Rev Neurosci.* 35:91–109.
- Lessard N, Paré M, Lepore F, Lassonde M. 1998. Early-blind human subjects localize sound sources better than sighted subjects. *Nature.* 395:278–280.

- Leveillard T, Sahel JA. 2010. Rod-Derived Cone Viability Factor for Treating Blinding Diseases: From Clinic to Redox Signaling. *Sci Transl Med.* 2:26ps16–ps26ps16.
- Levin LA, Nilsson SFE, Ver Hoeve J, Wu SM. 2011. Adler ' S Physiology of the Eye.
- Levy I, Hasson U, Avidan G, Hendler T, Malach R. 2001. Center-periphery organization of human object areas. *Nat Neurosci.* 4:533–539.
- Levy-Tzedek S, Novick I, Arbel R, Abboud S, Maidenbaum S, Vaadia E, Amedi A. 2012. Cross-sensory transfer of sensory-motor information: visuomotor learning affects performance on an audiomotor task, using sensory-substitution. *Sci Rep.* 2:949.
- Lewis TL, Maurer D. 2005. Multiple sensitive periods in human visual development: Evidence from visually deprived children. *Dev Psychobiol.* 46:163–183.
- Liu Y, Yu C, Liang M, Li J, Tian L, Zhou Y, Qin W, Li K, Jiang T. 2007. Whole brain functional connectivity in the early blind. *Brain.* 130:2085–2096.
- Lorach H, Goetz G, Smith R, Lei X, Mandel Y, Kamins T, Mathieson K, Huie P, Harris J, Sher A, Palanker D. 2015. Photovoltaic restoration of sight with high visual acuity. *Nat Med.* 21.
- Luo G, Peli E. 2006. Use of an augmented-vision device for visual search by patients with tunnel vision. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 47:4152–4159.
- Luo G, Vargas-Martin F, Peli E. 2008. The role of peripheral vision in saccade planning: learning from people with tunnel vision. *J Vis.* 8:25.1–8.
- Malach R, Levy I, Hasson U. 2002. The topography of high-order human object areas. *Trends Cogn Sci.* 6:176–184.
- Malach R, Reppas JB, Benson RR, Kwong KK, Jiang H, Kennedy W a, Ledden PJ, Brady TJ, Rosen BR, Tootell RB. 1995. Object-related activity revealed by functional magnetic resonance imaging in human occipital cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 92:8135–8139.
- Masland RH. 2012. The Neuronal Organization of the Retina. *Neuron.* 76:266–280.
- Masuda Y, Dumoulin SO, Nakadomari S, Wandell BA. 2008. V1 projection zone signals in human macular degeneration depend on task, not stimulus. *Cereb Cortex.* 18:2483–2493.
- Masuda Y, Horiguchi H, Dumoulin SO, Furuta A, Miyauchi S, Nakadomari S, Wandell BA. 2010. Task-dependent V1 responses in human retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 51:5356–5364.
- Mathieson K, Loudin J, Goetz G, Huie P, Wang L, Kamins TI, Galambos L, Smith R, Harris JS, Sher A, Palanker D. 2012. Photovoltaic Retinal Prosthesis with High Pixel Density. *Nat Photonics.* 6:391–397.

- McKyton A, Zohary E. 2007. Beyond retinotopic mapping: the spatial representation of objects in the human lateral occipital complex. *Cereb Cortex*. 17:1164–1172.
- Meijer PBL. 1992. An experimental system for auditory image representations. *IEEE Trans Biomed Eng*. 39:112–121.
- Merabet LB, Hamilton R, Schlaug G, Swisher JD, Kiriakopoulos ET, Pitskel NB, Kauffman T, Pascual-Leone A. 2008. Rapid and reversible recruitment of early visual cortex for touch. *PLoS One*. 3:e3046.
- Merabet LB, Pascual-Leone A. 2010. Neural reorganization following sensory loss: the opportunity of change. *Nat Rev Neurosci*. 11:44–52.
- Merabet LB, Swisher JD, McMains SA, Halko MA, Amedi A, Pascual-Leone A, Somers DC. 2007. Combined activation and deactivation of visual cortex during tactile sensory processing. *J Neurophysiol*. 97:1633–1641.
- Merigan WH, Maunsell JH. 1993. How parallel are the primate visual pathways? *Annu Rev Neurosci*. 16:369–402.
- Nanduri D, Fine I, Horsager A, Boynton GM, Humayun MS, Greenberg RJ, Weiland JD. 2012. Frequency and amplitude modulation have different effects on the percepts elicited by retinal stimulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 53:205–214.
- Niemeyer W, Starlinger I. 1981. Do the blind hear better? Investigations on auditory processing in congenital or early acquired blindness. II. Central functions. *Audiology*. 20:510–515.
- Osher DE, Saxe RR, Koldewyn K, Gabrieli JDE, Kanwisher N, Saygin ZM. 2015. Structural Connectivity Fingerprints Predict Cortical Selectivity for Multiple Visual Categories across Cortex. *Cereb Cortex*. 1–16.
- Osterberg G. 1935. Topography of the layer of rods and cones in the human retina. *Nyt Nordisk Forlag*.
- Ostrovsky Y, Andalman A, Sinha P. 2006. Vision following extended congenital blindness. *Psychol Sci*. 17:1009–1014.
- Palanker D, Vankov A, Huie P, Baccus S. 2005. Design of a high-resolution optoelectronic retinal prosthesis. *J Neural Eng*. 2:S105–S120.
- Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB. 2005. The plastic human brain cortex. *Annu Rev Neurosci*. 28:377–401.
- Pascual-Leone A, Hamilton R. 2001. The metamodal organization of the brain. In: *Progress in Brain Research*. p. 427–445.

- Pérez Fornos A, Sommerhalder J, Da Cruz L, Sahel JA, Mohand-Said S, Hafezi F, Pelizzone M. 2012. Temporal properties of visual perception on electrical stimulation of the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 53:2720–2731.
- Perkel DJ, Bullier J, Kennedy H. 1986. Topography of the afferent connectivity of area 17 in the macaque monkey: a double-labelling study. *J Comp Neurol*. 253:374–402.
- Petrs-Silva H, Linden R. 2013. Advances in gene therapy technologies to treat retinitis pigmentosa. *Clin Ophthalmol*. 8:127–136.
- Peyrin C, Baciú M, Segebarth C, Marendaz C. 2004. Cerebral regions and hemispheric specialization for processing spatial frequencies during natural scene recognition. An event-related fMRI study. *Neuroimage*. 23:698–707.
- Ptito M, Matteau I, Gjedde A, Kupers R. 2009. Recruitment of the middle temporal area by tactile motion in congenital blindness. *Neuroreport*. 20:543–547.
- Qin W, Liu Y, Jiang T, Yu C. 2013. The development of visual areas depends differently on visual experience. *PLoS One*. 8:e53784.
- Qin W, Xuan Y, Liu Y, Jiang T, Yu C. 2014. Functional Connectivity Density in Congenitally and Late Blind Subjects. *Cereb Cortex*. 1–10.
- Qing G, Zhang S, Wang B, Wang N. 2010. Functional MRI signal changes in primary visual cortex corresponding to the central normal visual field of patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 51:4627–4634.
- Raz N, Amedi A, Zohary E. 2005. V1 activation in congenitally blind humans is associated with episodic retrieval. *Cereb Cortex*. 15:1459–1468.
- Raz N, Striem E, Pundak G, Orlov T, Zohary E. 2007. Superior serial memory in the blind: a case of cognitive compensatory adjustment. *Curr Biol*. 17:1129–1133.
- Reich L, Maidenbaum S, Amedi A. 2012. The brain as a flexible task machine: implications for visual rehabilitation using noninvasive vs. invasive approaches. *Curr Opin Neurol*. 25:86–95.
- Reich L, Szwed M, Cohen L, Amedi A. 2011. A ventral visual stream reading center independent of visual experience. *Curr Biol*. 21:363–368.
- Renier LA, Anurova I, De Volder AG, Carlson S, VanMeter J, Rauschecker JP. 2010. Preserved functional specialization for spatial processing in the middle occipital gyrus of the early blind. *Neuron*. 68:138–148.
- Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, Mariotti SP. 2004. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ*. 82:844–851.

- Ress D, Backus BT, Heeger DJ. 2000. Activity in primary visual cortex predicts performance in a visual detection task. *Nat Neurosci.* 3:940–945.
- Ricciardi E, Pietrini P. 2011. New light from the dark: what blindness can teach us about brain function. *Curr Opin Neurol.* 24:357–363.
- Rizzolatti G, Matelli M. 2003. Two different streams form the dorsal visual system: Anatomy and functions. *Exp Brain Res.* 153:146–157.
- Rockland K, Virga A. 1989. Terminal arbors of individual “feedback” axons projecting from area V2 to V1 in the macaque monkey: a study using immunohistochemistry of anterogradely transported Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin. *J Comp Neurol.* 285:54–72.
- Rockland KS, Ojima H. 2003. Multisensory convergence in calcarine visual areas in macaque monkey. *Int J Psychophysiol.* 50:19–26.
- Röder B, Kusmirek A, Spence C, Schicke T. 2007. Developmental vision determines the reference frame for the multisensory control of action. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 104:4753–4758.
- Röder B, Stock O, Bien S, Neville H, Rösler F. 2002. Speech processing activates visual cortex in congenitally blind humans. *Eur J Neurosci.* 16:930–936.
- Röder B, Teder-Sälejärvi W, Sterr A, Rösler F, Hillyard S, Neville HJ. 1999. Improved auditory spatial tuning in blind humans. *Nature.* 400:162–166.
- Rodieck R. 1998. *The First Steps in Seeing*, Sunderland, MA: Sinauer Associates, Inc.
- Roe AW, Chelazzi L, Connor CE, Conway BR, Fujita I, Gallant JL, Lu H, Vanduffel W. 2012. Toward a Unified Theory of Visual Area V4. *Neuron.* 74:12–29.
- Sadato N, Okada T, Honda M, Yonekura Y. 2002. Critical period for cross-modal plasticity in blind humans: a functional MRI study. *Neuroimage.* 16:389–400.
- Sadato N, Okada T, Kubota K, Yonekura Y. 2004. Tactile discrimination activates the visual cortex of the recently blind naive to Braille: A functional magnetic resonance imaging study in humans. *Neurosci Lett.* 359:49–52.
- Saenz M, Lewis LB, Huth AG, Fine I, Koch C. 2008. Visual Motion Area MT+/V5 Responds to Auditory Motion in Human Sight-Recovery Subjects. *J Neurosci.* 28:5141–5148.
- Safran AB, Duret F, Issenhuth M, Mermoud C. 1999. Full text reading with a central scotoma : pseudo regressions and pseudo line losses. *Br J Ophthalmol.* 83:1341–1347.

- Sahar T. 2014. Pathology pictures. Stanford school of medicine [WWW Document]. Studyblue. URL <https://www.studyblue.com/notes/n/pathology-pictures/deck/11394618>
- Sahel JA, Marazova K, Audo I. 2014. Clinical Characteristics and Current Therapies for Inherited Retinal Degenerations. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 5:1–25.
- Sahel J-A, Mohand-Said S, Stanga P, Caspi A, Greenberg RJ. 2013. Acuboot™: Enhancing the maximum acuity of the Argus II Retinal Prosthesis System. In: ARVO Annual meeting. Program Number : 1389.
- Sahel J-A, Roska B. 2013. Gene Therapy for Blindness. *Annu Rev Neurosci*. 36:467–488.
- Saidha S, Eckstein C, Ratchford JN. 2010. Optical coherence tomography as a marker of axonal damage in multiple sclerosis. *Int J Clin Rev*. 10:1.
- Schmid MC, Schmiedt JT, Peters AJ, Saunders RC, Maier A, Leopold D a. 2013. Motion-sensitive responses in visual area V4 in the absence of primary visual cortex. *J Neurosci*. 33:18740–18745.
- Schwartz SD, Regillo CD, Lam BL, Elliott D, Rosenfeld PJ, Gregori NZ, Hubschman J-P, Davis JL, Heilwell G, Spirn M, Maguire J, Gay R, Bateman J, Ostrick RM, Morris D, Vincent M, Anglade E, Del Priore L V, Lanza R. 2015. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies. *Lancet*. 385:509–516.
- Sereno MI, Dale a M, Reppas JB, Kwong KK, Belliveau JW, Brady TJ, Rosen BR, Tootell RB. 1995. Borders of multiple visual areas in humans revealed by functional magnetic resonance imaging. *Science*. 268:889–893.
- Shams L, Kamitani Y, Thompson S, Shimojo S. 2001. Sound alters visual evoked potentials in humans. *Neuroreport*. 12:3849–3852.
- Shepherd RK, Shivdasani MN, Nayagam D a X, Williams CE, Blamey PJ. 2013. Visual prostheses for the blind. *Trends Biotechnol*. 31:562–571.
- Sherman KR, Keller EL. 1986. Vestibulo-ocular reflexes of adventitiously and congenitally blind adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 27:1154–1159.
- Shum J, Hermes D, Foster BL, Dastjerdi M, Rangarajan V, Winawer J, Miller KJ, Parvizi J. 2013. A brain area for visual numerals. *J Neurosci*. 33:6709–6715.
- Smith SM, Fox PT, Miller KL, Glahn DC, Fox PM, Mackay CE, Filippini N, Watkins KE, Toro R, Laird AR, Beckmann CF. 2009. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 106:13040–13045.

- Solinís MÁ, Pozo-rodríguez A, Apaolaza PS, Rodríguez-gascón A. 2015. Treatment of ocular disorders by gene therapy. *Eur J Pharm Biopharm.*
- Stargardt K. 1909. Über familiäre, progressive Degeneration in der Maculagegend des Auges. *Albr von Graefes Arch für Ophthalmol.* 71:534–550.
- Stevens WD, Tessler MH, Peng CS, Martin A. 2015. Functional connectivity constrains the category-related organization of human ventral occipitotemporal cortex. *Hum Brain Mapp.* 00:n/a – n/a.
- Stiles NRB, Nasiatka PJ, Hauer MC, Weiland JD, Humayun MS, Tanguay AR. 2011. An intraocular camera for retinal prostheses: restoring sight to the blind. In: Serpenguzel A, Poon A, editors. *Optical Processes in Microparticles and Nanostructures*, Advanced Series in Applied Physics. World Scie. ed. Singapore. p. 385–429.
- Stingl K, Bartz-Schmidt KU, Besch D, Braun A, Bruckmann A, Gekeler F, Greppmaier U, Hipp S, Hörtdörfer G, Kernstock C, Koitschev A, Kusnyerik A, Sachs H, Schatz A, Stingl KT, Peters T, Wilhelm B, Zrenner E. 2013. Artificial vision with wirelessly powered subretinal electronic implant alpha-IMS. *Proc Biol Sci.* 280:20130077.
- Striem-Amit E, Amedi A. 2014. Visual cortex extrastriate body-selective area activation in congenitally blind people “seeing” by using sounds. *Curr Biol.* 24:687–692.
- Striem-Amit E, Cohen L, Dehaene S, Amedi A. 2012. Reading with sounds: sensory substitution selectively activates the visual word form area in the blind. *Neuron.* 76:640–652.
- Striem-amit E, Dakwar O, Hertz U, Meijer P, Stern W, Pascual-leone A, Amedi A. 2011. The neural network of sensory-substitution object shape recognition. *Funct Neurol Rehabil Ergon.* 1:271–278.
- Striem-Amit E, Dakwar O, Reich L, Amedi A. 2012. The large-scale organization of “visual” streams emerges without visual experience. *Cereb Cortex.* 22:1698–1709.
- Striem-Amit E, Ovadia-Caro S, Caramazza A, Margulies DS, Villringer A, Amedi A. 2015. Functional connectivity of visual cortex in the blind follows retinotopic organization principles. *Brain.* 138:1679–1695.
- Swadlow HA. 1983. Efferent systems of primary visual cortex: a review of structure and function. *Brain Res.* 287:1–24.
- Szczepanski SM, Konen CS, Kastner S. 2010. Mechanisms of spatial attention control in frontal and parietal cortex. *J Neurosci.* 30:148–160.
- Timberlake GT, Grose SA, Quaney BM, Maino JH. 2008. Retinal image location of hand, fingers, and objects during manual tasks. *Optom Vis Sci.* 85:270–278.



- Timberlake GT, Omoscharka E, Grose SA, Bothwell R. 2012. Preferred retinal locus--hand coordination in a maze-tracing task. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 53:1810–1820.
- Timberlake GT, Omoscharka E, Quaney BM, Grose SA, Maino JH. 2011. Effect of bilateral macular scotomas from age-related macular degeneration on reach-to-grasp hand movement. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 52:2540–2550.
- Tootell R, Mendola J, Hadjikhani N, Ledden P, Liu A, Reppas J, Sereno M, Dale A. 1997. Functional analysis of V3A and related areas in human visual cortex. *J Neurosci*. 17:7060–7078.
- Tootell RB, Reppas JB, Kwong KK, Malach R, Born RT, Brady TJ, Rosen BR, Belliveau JW. 1995. Functional analysis of human MT and related visual cortical areas using magnetic resonance imaging. *J Neurosci*. 15:3215–3230.
- Troncoso XG, Macknik SL, Martinez-Conde S. 2011. Vision's First Steps: Anatomy, Physiology, and Perception in the Retina, Lateral Geniculate Nucleus, and Early Visual Cortical Areas. In: *Visual Prosthetics*. Boston, MA: Springer US. p. 23–57.
- Troyk PR, Bradley D, Bak M, Cogan S, Erickson R, Hu Z, Kufta C, McCreery D, Schmidt E, Sung S, Towle V. 2005. Intracortical Visual Prosthesis Research - Approach and Progress. In: 2005 IEEE Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference. IEEE. p. 7376–7379.
- Turano KA, Geruschat DR, Stahl JW, Massof RW. 1999. Perceived visual ability for independent mobility in persons with retinitis pigmentosa. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 40:865–877.
- Ungerleider L, Haxby J. 1994. “What” and “where” in the human brain. *Curr Opin Neurobiol*. 4:157–165.
- Van Essen DC, Anderson CH, Felleman DJ. 1992. Information processing in the primate visual system: an integrated systems perspective. *Science*. 255:419–423.
- Van Essen DC, Zeki SM. 1978. The topographic organization of rhesus monkey prestriate cortex. *J Physiol*. 277:193–226.
- Villalobos J, Nayagam DAX, Allen PJ, McKelvie P, Luu CD, Ayton LN, Freemantle AL, McPhedran M, Basa M, McGowan CC, Shepherd RK, Williams CE. 2013. A wide-field suprachoroidal retinal prosthesis is stable and well tolerated following chronic implantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 54:3751–3762.
- Von Helmholtz H. 1866. *Handbuch der physiologischen Optik: mit 213 in den Text eingedruckten Holzschnitten und 11 Tafeln*.
- Von Senden M. 1961. Space and sight. The perception of space and shape in the congenitally blind before and after operation.

- Voss P. 2013. Sensitive and critical periods in visual sensory deprivation. *Front Psychol.* 4:1–13.
- Voss P, Gougoux F, Lassonde M, Zatorre RJ, Lepore F. 2006. A positron emission tomography study during auditory localization by late-onset blind individuals. *Neuroreport.* 17:383–388.
- Voss P, Gougoux F, Zatorre RJ, Lassonde M, Lepore F. 2008. Differential occipital responses in early- and late-blind individuals during a sound-source discrimination task. *Neuroimage.* 40:746–758.
- Voss P, Lassonde M, Gougoux F, Fortin M, Guillemot JP, Lepore F. 2004. Early- and late-onset blind individuals show supra-normal auditory abilities in far-space. *Curr Biol.* 14:1734–1738.
- Voss P, Tabry V, Zatorre RJ. 2015. Trade-Off in the Sound Localization Abilities of Early Blind Individuals between the Horizontal and Vertical Planes. 35:6051–6056.
- Wandell BA. 2013. The Retinal Representation. In: *Foundations of Vision.* p. 1–42.
- Wandell BA, Winawer J. 2011. Imaging retinotopic maps in the human brain. *Vision Res.* 51:718–737.
- Wang D, Qin W, Liu Y, Zhang Y, Jiang T, Yu C. 2014. Altered resting-state network connectivity in congenital blind. *Hum Brain Mapp.* 35:2573–2581.
- Wang J, Zhou T, Qiu M, Du A, Cai K, Wang Z, Zhou C, Meng M, Zhuo Y, Fan S, Chen L. 1999. Relationship between ventral stream for object vision and dorsal stream for spatial vision: An fMRI + ERP study. *Hum Brain Mapp.* 8:170–181.
- Weiland JD, Humayun MS. 2014. Retinal prosthesis. *IEEE Trans Biomed Eng.* 61:1412–1424.
- Wilke R, Gabel V-P, Sachs H, Bartz Schmidt K-U, Gekeler F, Besch D, Szurman P, Stett A, Wilhelm B, Peters T, Harscher A, Greppmaier U, Kibbel S, Benav H, Bruckmann A, Stingl K, Kusnyerik A, Zrenner E. 2011. Spatial resolution and perception of patterns mediated by a subretinal 16-electrode array in patients blinded by hereditary retinal dystrophies. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 52:5995–6003.
- Wittich W, Faubert J, Watanabe DH, Kapusta MA, Overbury O. 2011. Spatial judgments in patients with retinitis pigmentosa. *Vision Res.* 51:165–173.
- Yang Y, Mohand-said S, Danan A, Simonutti M, Fontaine V, Picaud S, L veillard T, Sahel J. 2009. Functional Cone Rescue by RdCVF Protein in a Dominant Model of Retinitis Pigmentosa. *Mol Ther.* 17:787–795.

- Yu C, Liu Y, Li J, Zhou Y, Wang K, Tian L, Qin W, Jiang T, Li K. 2008. Altered functional connectivity of primary visual cortex in early blindness. *Hum Brain Mapp.* 29:533–543.
- Zarbin MA, Montemagno C, Leary JF, Ritch R. 2013. Nanomedicine for the treatment of retinal and optic nerve diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 13:134–148.
- Zeki SM. 1974. Cells responding to changing image size and disparity in the cortex of the rhesus monkey. *J Physiol.* 242:827–841.
- Zhang H, Tian J, Liu J, Li J, Lee K. 2009. Intrinsically organized network for face perception during the resting state. *Neurosci Lett.* 454:1–5.
- Zhang N, Chen W. 2006. A dynamic fMRI study of illusory double-flash effect on human visual cortex. *Exp Brain Res.* 172:57–66.
- Zrenner E. 2013. Fighting blindness with microelectronics. *Sci Transl Med.* 5:210ps16.
- Zrenner E, Bartz-Schmidt KU, Benav H, Besch D, Bruckmann A, Gabel V-P, Gekeler F, Greppmaier U, Harscher A, Kibbel S, Koch J, Kusnyerik A, Peters T, Stingl K, Sachs H, Stett A, Szurman P, Wilhelm B, Wilke R. 2011. Subretinal electronic chips allow blind patients to read letters and combine them to words. *Proc Biol Sci.* 278:1489–1497.
- Zwiers MP, Van Opstal AJ, Cruysberg JR. 2001. A spatial hearing deficit in early-blind humans. *J Neurosci.* 21:RC142: 1–5.